

Aus der Kinderklinik A der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

**Der atriale Beitrag zur Förderleistung des Herzens:
gezielte Veränderungen im Tierexperiment
und Nachweis kausaler Faktoren**

von

Rüdiger Liersch

~~1980~~

1981

AUS DER KINDERKLINIK A DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR: PROF. DR. G.-A. VON HARNACK

DER ATRIALE BEITRAG ZUR FÖRDERLEISTUNG DES HERZENS:
GEZIELTE VERÄNDERUNGEN IM TIEREXPERIMENT
UND NACHWEIS KAUSALER FAKTOREN

HABILITATIONSSCHRIFT

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
ZUR ERLANGUNG DER VENIA LEGENDI VORGELEGT VON

RÜDIGER LIERSCH
1980

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Versuchsanordnung, Material und methodisches Vorgehen	4
2.1 Versuchsanordnung und Material	4
2.1.1. Versuchstiere	4
2.1.2. Narkose	4
2.1.3. Elektro-magnetische Flußmessung	5
2.1.4. Elektrischer bifokaler Herzschrittmacher	5
2.1.5. Kompletter AV-Block	5
2.1.6. Zerstörung des Sinusknotens	7
2.1.7. Katheter	7
2.1.8. Druckmessung und Registriereinheit	8
2.1.9. Flüssigkeitszufuhr	9
2.1.10 Herz-Kreislaufwirksame Substanzen	9
2.2. Methoden und Versuchsprotokoll	10
2.2.1. Einmalige atriale Asystolie	10
2.2.2. Versuchsprotokoll	13
3. Ergebnisse	15
3.1. Prüfung des Versuchsfehlers	15
3.2. Prüfung des Einflusses von Formalin	15
3.3. Veränderung des links-ventrikulären Schlagvolumens durch Wegfall der Vorhofsystole	16
3.3.1. Änderung des AV-Intervalls	16
3.3.2. Änderung der Herzfrequenz	31
3.3.3. Einfluß der verwendeten Narkotika	36
3.3.4. Erhöhung der kardialen Inotropie durch ein β -Sympathikomimetikum (Orciprenalin)	39
3.3.5. Verminderung der kardialen Inotropie durch einen β -Rezeptorenblocker (Propranolol)	42
3.3.6. Anhebung der Vorlast des Herzens	42
3.3.7. Anhebung der Nachlast des Herzens	44
3.4. Statistische Analyse	48
3.5. Die mechanische Systolendauer als Parameter zur Abschätzung der Bedeutung der atrialen Kontraktion	51
4. Diskussion	56
4.1. Methodik	56
4.2. Bedingungen, die die atriale Bedeutung am Schlagvolumen bestimmen	58
4.2.1. Atrio-Ventrikuläres Intervall	58
4.2.2. Herzfrequenz	62
4.2.3. Angewandte Narkoseform	65
4.2.4. Kontraktilität des Ventrikelmyokards	67
4.2.5. Nachlast des Herzens	73
4.2.6. Vorlast des Herzens	74

4.3. Gleichung zur Schätzung des atrialen Beitrages aus den gemessenen hämodynamischen Parametern	75
4.4. Folgerung für die klinische Medizin	77
4.4.1. Die mechanische Systolendauer als Parameter zur Abschätzung der Bedeutung der Vorhof- systole	77
4.4.2. Vorhoffunktion und Herzrhythmusstörungen	78
4.4.3. Anwendungsbereich - Schrittmachertherapie	79
4.5. Schlußbemerkung	81
5. Zusammenfassung	
6. Literaturverzeichnis	

1. Einleitung und Problemstellung

Die Funktion der Vorhöfe des Herzens und ihre Bedeutung für die Förderleistung der Kammern wird seit mehreren Jahrhunderten von Ärzten, Anatomen und Physiologen diskutiert. In neuester Zeit hat die Frage nach der quantitativen Auswirkung einer koordinierten Vorhofkammeraktion sehr an Bedeutung gewonnen. Dieses erneute Interesse entspringt nicht nur aus dem verständlichen Bedürfnis, eine bisher widersprüchlich beantwortete Frage zu klären, sondern auch aus der Notwendigkeit, den Pathomechanismus atrialer Dysfunktion besser zu verstehen, soll die therapeutische Wiederherstellung möglichst physiologischer Verhältnisse gelingen. Die Behandlung von Rhythmusstörungen oder die künstliche Steuerung der Herzschlagfolge durch elektrische Schrittmacher sind beispielsweise Aufgaben, bei denen die Kenntnis der Mechanismen vom Zusammenspiel zwischen Vorhöfen und Kammern eine unmittelbare praktische Anwendung findet.

Von WILLIAM HARVEY (43) aus dem Jahre 1628 stammt die erste klare Darstellung der Vorhoftätigkeit:

"Wenn man in dieser Zeitspanne, da die Vorhöfe allein schlagen, die Spitze des Herzens mit einer Schere abschneidet, so wird man Blut mit jedem Schlag der Vorhöfe herausschießen sehen. Dies zeigt, daß Blut nicht durch Ansaugung oder Dilatation, sondern durch das Schlagen der Vorhöfe in die Ventrikel gelangt ..."

Qualitativ kommt den Vorhöfen sowohl wegen ihrer anatomischen Lage als auch aufgrund ihrer Platzierung im zeitlichen Ablauf der Herzaktion eine dreifache Funktion zu, denn sie wirken hintereinander als:

1. Reservoir für die Speicherung des venösen Rückstromes bei geschlossenen AV-Klappen.

2. Conduit für den passiven Blutfluß bei geöffneten AV-Klappen.
3. Ladepumpe, in dem sie die Ventrikel durch Kontraktion aktiv füllen.

Die Pumpfunktion, die allein der atrialen Systole zufällt, ist es auch gewesen, auf die sich das Interesse der Physiologen und in neuerer Zeit auch zunehmend der Klinker konzentriert hat. GESELL (32,33) konnte bereits in den Jahren 1911 - 1916 quantitativ zeigen, welch große Bedeutung die Vorhofsystole für die Förderleistung der Kammern hat. In der Folgezeit, mit einem Schwerpunkt in den Jahren 1960 - 1970, wurde der Beitrag des Vorhofes für eine ausreichende Herztätigkeit sowohl im Tierexperiment, als auch an Patienten immer wieder untersucht. Die unterschiedlichen Bedingungen, unter denen die Befunde erhoben wurden aber auch die vorgelegten Ergebnisse lassen etwas vereinfachend eine Zweiteilung erkennen.

In der ersten Gruppe blieben bei der Messung des atrialen Beitrages die nerval vermittelten Kompensationsvorgänge erhalten, die nach Ausbleiben einer wirksamen Vorhofkontraktion auftreten. Die Folge war eine deutliche Verminderung des meßbaren atrialen Anteils am Schlagvolumen der Kammer. So fanden fast alle klinischen Untersucher, weil sie verständlicherweise die Kompensationsmechanismen nicht blockieren konnten, einen relativ geringen Anteil der atrialen Systole an der Füllung der Kammern bzw. an deren Schlagvolumina. Er betrug nur 5-15% nach BASHOUR et al. (3), PALERMO (65), SAMET et al. (71), BENCHIMOL et al. (5) und JUST et al. (47). Die unter ähnlichen Bedingungen von SNYDER et al. (83), KELLY (48) und KOSOWSKY et al. (50) an Tieren erhobenen Werte liegen in der gleichen Größenordnung von 5-20%.

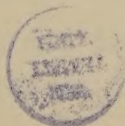
Eine zweite Gruppe von Forschern versuchte die Frage zu beantworten, wie hoch der atriale Anteil am Schlagvolumen tatsächlich ist und führte deshalb tierexperimentelle Untersuchungen unter Ausschluß jeder Art von Gegenregulation durch.

Zu ihnen gehören WIGGERS et al. (95), SKINNER et al. (80), MITCHELL et al. (61) und BOURGEOIS et al. (10). Ihre Ergebnisse liegen nicht nur durchweg höher als die der ersten Gruppe, sondern sie schwanken erheblich in einem Bereich von 30 bis zu 80%.

Wie sind diese auffällig großen Unterschiede zu erklären? Die Änderung der Pulsfrequenz ließ sich als eine Ursache recht bald erkennen. So konnten MITCHELL et al. (61) nachweisen, daß bei einer Steigerung der Herzfrequenz von 80/min auf 180/min der atriale Anteil am Schlagvolumen im Mittel von 20% auf 37% ansteigt. Außerdem ergaben sich Hinweise aufgrund von Beobachtungen, die GUYTON et al. (39) im Tierexperiment vor und nach rechtsseitiger Ventrikulotomie gemacht hatten, daß auch eine Störung der Ventrikelfunktion den atrialen Anteil am Schlagvolumen steigert. In die gleiche Richtung weisen auch die Ergebnisse von BACHOUR et al. (2), der bei Patienten mit arteriellem Hypertonus eine Zunahme der Bedeutung der Vorhofkontraktion im Vergleich zu Gesunden nachweisen konnte.

Die jetzige Studie wurde durch die auffallenden Differenzen in den bisherigen Angaben über die Höhe des Vorhofanteils am Kammerauswurfvolumen angeregt. Das geplante Ziel war, mit Hilfe einer kontrollierten tierexperimentellen Untersuchung diejenigen hämodynamischen oder myokardialen Faktoren zu suchen, die die Größe des atrialen Beitrages zur Herzleistung im wesentlichen bestimmen.

Aus den bereits erwähnten Gründen sollten dabei Gegenregulationen des Herz-Kreislauf-Systems so weit als möglich ausgeschaltet sein. Die von MITCHELL et al. (61), SKINNER et al. (80) und BOURGEOIS et al. (10) schon erprobte Methode der einmaligen atrialen Asystolie entspricht diesen Anforderungen auf optimale Weise.



2. Versuchsanordnung, Material und methodisches Vorgehen

2.1. Versuchsanordnung und Material

2.1.1. Versuchstiere

Dreizehn mischrassige Hunde unterschiedlichen Geschlechts und Alters mit einem Körpergewicht von 24-32 kg dienten zur Durchführung der Experimente. Die Tiere waren zur Zeit der Untersuchung körperlich gesund.

2.1.2. Narkose

Zwei verschiedene Narkoseverfahren wurden verwendet:

A. Acht Hunde erhielten nach einer initialen intravenösen Gabe von 0,5 g Thiobutabarbitol-Natrium (Inaktin^R) während des Versuches ein Halothan-Stickoxydul-Sauerstoffgemisch. Die Halothan-Konzentration in der Einatemungsluft betrug 0,5 Vol.%. Der Sauerstoff und das Stickoxydul wurden in einem Verhältnis 1 : 1 mit einer Flußgeschwindigkeit von 4 Litern pro Minute zugeführt. Als Narkosegerät mit geeichtem Halothan-Verdampfer stand ein volumengesteuerter Respirator vom Typ LBK Medical ABE 311 der Firma Engström zur Verfügung. Die Beatmung erfolgte über einen geblockten endotrachealen Tubus nach dem intermittierenden Überdruckverfahren in einem geschlossenen System. Der Kohlendioxidgehalt in der Atemluft wurde kontinuierlich mit Hilfe eines "URAS" gemessen. Zur Relaxation wurden zusätzlich 4 mg Pancuroniumbromid (Pancuronium "Organon"^R) verabreicht und dies im Bedarfsfalle während des Versuches wiederholt.

B. Fünf weitere Hunde erhielten nach Gabe von 0,5 mg Thiobutabarbitol-Natrium intravenös eine erwärmte Lösung von Chloralose-Urethan in einer Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht alpha-Chloralose und 600 mg/kg Äthylurethan. Zur Relaxation diente ebenfalls Pancuronium, in gleicher Dosierung wie oben angegeben.

Bei dieser Narkose erfolgte die Beatmung mit Raumluft über den endotrachealen Tubus mit Hilfe einer Starling-Pumpe. Die Güte der Beatmung wurde bei beiden Narkoseverfahren anhand regelmäßiger arterieller Blutgasanalysen überwacht.

2.1.3. Elektro-magnetische Flußmessung

Zu Beginn jedes Versuches wurde nach rechts-lateraler Thorakotomie im 4. bzw. 5. Intercostalraum ein elektromagnetischer Flußmeßkopf STATHAM direkt oberhalb des Abganges der Coronararterien um die Aorta ascendens gelegt (Abb. 1). Die vom Hersteller angegebene Eichung in Liter/Minute war vorher in vitro mit einer Rollerpumpe und Messung der geförderten Flüssigkeitsmenge in der Zeit überprüft worden. Die Eichkurve des Flußmessers ist linear und gut reproduzierbar (DENISON et al. (24)).

2.1.4. Elektrischer bifokaler Herzschrittmacher

Je zwei Schrittmacherdrähte wurden in einem Abstand von ca. 1 cm auf den rechten Vorhof und die Ausflußbahn des rechten Ventrikels aufgenäht (Abb. 1). Die Lokalisation der ventrikulären Schrittmacherelektroden beeinflusst die Funktion des Ventrikels kaum (FLETCHER et al. (27)). Über diese Drähte stimulierte ein bifokaler Impulsgenerator (Medtronic 5837) das Herz. Der Generator erlaubte die Abgabe von zwei unabhängigen elektrischen Impulsen, die in ihrer Frequenz zwischen 60 und 200/Minute frei wählbar waren. Der Abstand der beiden Impulse konnte von null Sekunden über den ganzen der Herzfrequenz entsprechenden Herzzyklus verändert werden. Die Stimuli bestanden aus negativen, rechteckigen Gleichstromimpulsen von 2 msec Dauer mit einer Strömstärke von 1-5 mAmp, je nach dem lokalen Gewebswiderstand. In der Zuleitung zu den atrialen Schrittmacherdrähten befand sich ein einfacher Unterbrecher-Schalter.

2.1.5. Kompletter atrio-ventrikulärer (AV) Block

Nach Versorgung des Herzens mit den Schrittmacher-Elektroden mußte chirurgisch ein kompletter AV-Block erzeugt werden.

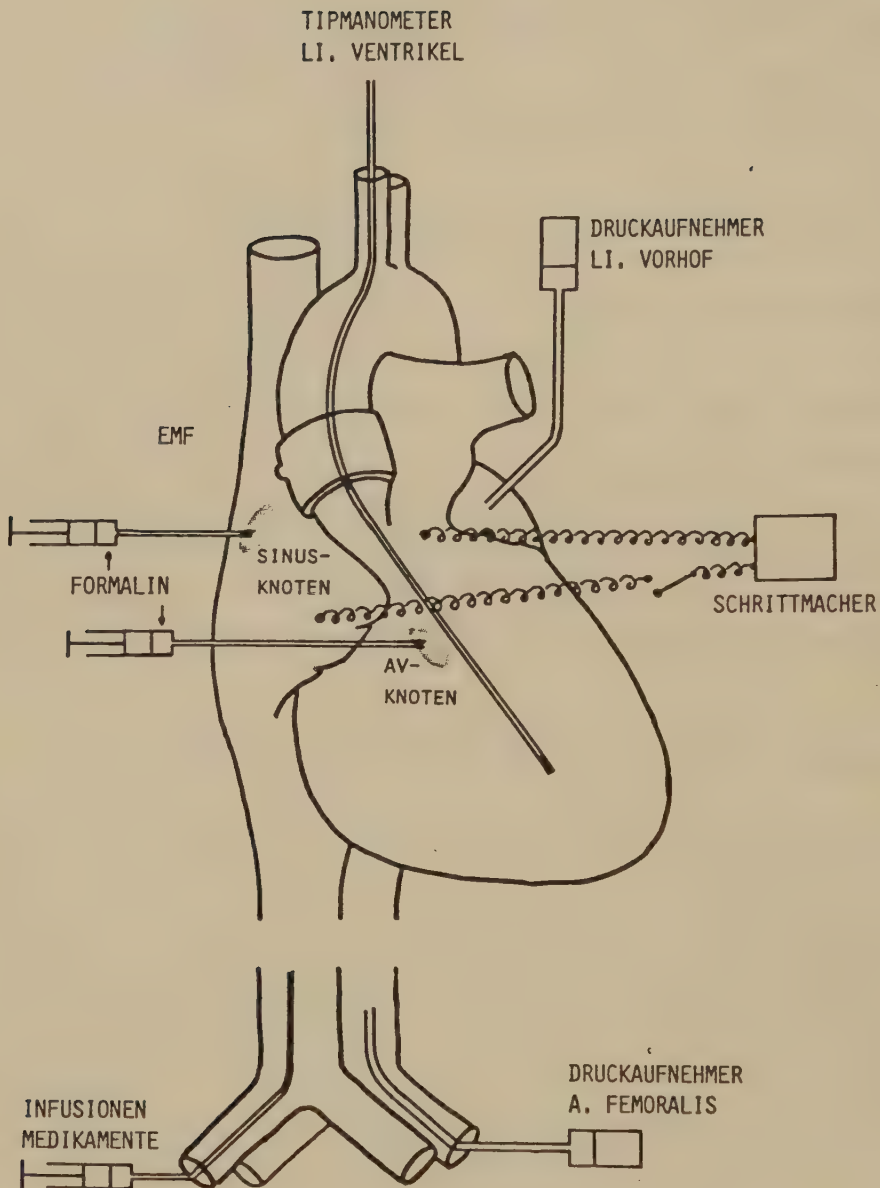


Abb. 1: Schematische Zeichnung des Herzens und der großen Gefäße zur Darstellung der Versuchsanordnung. Um die Aortenwurzel liegt ein Flußmesser (EMF). Die Position der Katheter ist angegeben. Über sie erfolgt die Druckmessung im linken Ventrikel, im linken Vorhof und in der Femoralarterie. Von einem externen Schrittmacher führen Drähte zum rechten Vorhof und zur rechts-ventrikulären Ausflußbahn. Die Verödung von Sinus und AV-Knoten ist angedeutet.

Hierzu wurde nach der Abklemmung beider Hohlvenen und Unterbindung der Vena azygos der rechte Vorhof eröffnet. Nach Aufsuchen der von STARZL et al. (84) angegebenen Region am hinteren Ende der Basis des septalen-Segels der Tricuspidalis ungefähr 5-10 mm vor dem Sinus coronarius injizierte man 0,1 ml einer 40 % Formaldehydlösung (WILLIAMS et al. (98)). In der Regel stellte sich sofort ein kompletter AV-Block ein. In zwei Fällen war allerdings eine zweite Injektion während einer neuen Abklemmungsphase notwendig. Bei einem Hund kam es Stunden später zu einer Erholung des AV-Knotens mit Einsetzen einer regelmäßigen AV-Überleitung.

2.1.6 Zerstörung des Sinusknotens

Nach Angaben von PUECH et al. (67), BRENDDEL et al. (15) und JAMES (46) liegt der Sinusknoten beim Hund ähnlich wie beim Menschen am Übergang der Vena cava superior zum rechten Vorhof, allerdings ist er etwas nach hinten verlagert entlang des sulcus terminalis. Injektionen von 0,1 - 0,4 ml 40 % Formaldehyd in dieses Gebiet schalteten den Sinusknoten aus (Abb. 1). Die dadurch erreichte atriale Bradykardie war nur in einigen Versuchen so tief, daß das vollständige Programm der beabsichtigten Stimulus-Intervalle auch in den niedrigen Herzfrequenzen durchgeführt werden konnte. Weder eine chirurgische Excision in 2 Fällen, noch eine vorsichtige elektrische Kauterisierung dieser Region in einem weiteren Fall erbrachten ein eindeutig besseres Ergebnis.

2.1.7 Katheter

Die Abbildung 1 veranschaulicht die topographische Lage der Katheter. Der Katheter in der Vena femoralis diente der Zufuhr von Infusionsflüssigkeit, Heparin und kreislaufwirksamen Medikamenten. Über den direkt daneben liegenden 8 F Polyaethylenkatheter in der Art. femoralis wurde der arterielle Druck registriert und das Blut

zur Gasanalyse entnommen. Von der rechten Art. carotis aus lag ein 5 F Katheter mit 12 mm langem Druckfühler an der Spitze (Tip-Manometer Millar PC-350) im linken Ventrikel. Ein weiteres Tip-Manometer wurde von einer rechten Lungenvene aus in den linken Vorhof vorgeschoben. Dieser Katheter hatte zusätzlich ein Lumen mit seitlichen Öffnungen an seinem distalen Ende.

2.1.8 Druckmessung und Registriereinheit

Der Femoralarterienkatheter und das Lumen des linken-Vorhof-Katheters waren in geradlinigem Anschluß mit Druckwandlern vom Typ Statham P 23 GB verbunden, deren dynamische Eigenschaften zur ausreichenden naturgetreuen Wiedergabe der Druckkurven gut dokumentiert sind, (WOOD (99)). Die "Katheter-Tip-Manometer" waren über eine "Transducer Control" Einheit (Millar TCB 100) an das Registriergerät angeschlossen. Durch die gleichzeitige Messung des Vorhofdruckes über einen flüssigkeitsgefüllten Katheter und über ein Katheter-Tip-Manometer sollte die bei Tip-Manometern häufig auftretende Nullpunkt-Drift korrigiert werden.

Folgende Daten wurden fortlaufend auf einem 8-Kanal Registriergerät (Gould-Brush Mk 481) aufgezeichnet:

Elektrokardiogramm (EKG) als Extremitätenableitung über Elektroden, die in die Haut eingestochen waren; Femoralarteriendruck (PFA); Druck im linken Ventrikel (PLV); linksventrikulärer, enddiastolischer Druck (LVEDP) durch höhere Verstärkung der vorigen Druckkurve; Druckänderungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt LV), ermittelt durch elektronische Differenzierung der Ventrikeldruckkurve; Aortenflußkurve (AoF), gemessen über den oben beschriebenen elektro-magnetischen Flußmesser; phasische Druckkurve des linken Vorhofes (PLA), in der gleichen Verstärkung wie die Registrierung des LVEDP; der 8. Kanal wurde in den Versuchen unterschiedlich genutzt. In der Regel diente er zur Aufzeichnung eines links

atrialen Phonokardiogrammes (PKG), das durch Änderung der Frequenzfilter ebenfalls über das Tip-Manometer gewonnen werden konnte. Bei zwei Versuchen wurde statt des Herzschalles ein durch elektronische Integration ermittelter atrialer Mitteldruck registriert. In zwei weiteren Fällen ist der über eine Flüssigkeitssäule mit Statham-Element gemessene LAP als Referenzdruck aufgezeichnet worden. Bei allen anderen Versuchen erfolgte die Kontrolle dieses Druckes über ein 8-kanaliges Oscilloskop der Firma Electronics for Medicine.

Die Körpertemperatur der Versuchstiere wurde mit Hilfe eines in das Rektum eingeführten Thermistors kontinuierlich überwacht und mittels einer Wärmelampe in dem Bereich zwischen 38 und 39 Grad Celsius gehalten.

2.1.9 Flüssigkeitszufuhr

Zum Ausgleich des Flüssigkeits- und Blutverlustes erhielten die Versuchstiere Ringer-Lactat-Lösung bzw. Dextran-Lösungen (Macrodex^R, Rheomacrodex^R). Mit Natriumzitrat antikoaguliertes homologes Fremdblut wurde in zwei Experimenten zusätzlich verwandt. Zur Vermeidung von Thromben in den eingeführten Kathetern gaben wir 100 E/kg Körpergewicht Heparin (Liquemin^R) nach Beendigung der operativen Maßnahmen und wiederholten diese Dosis gegebenenfalls nach 4 Stunden. Die Spülung der Katheter erfolgte regelmäßig in 15-minütigem Abstand.

2.1.10 Herz- und Kreislauf-wirksame Substanzen

Folgende Medikamente dienten zur Beeinflussung des kardio-vaskulären Systems: In 5 Versuchen Orciprenalin (Alupent^R) in einer Dosis von 0,5 - 1 µg/kg/min über 15-20 Minuten. Propranolol (Dociton^R) ebenfalls fünfmal in einer Dosierung von 0,16 mg/kg einmalig intravenös (GOLDSTEIN et al. (38)). Angiotensin in einem Experiment in ansteigender Dosierung von 8 µg/min über 12 µg/min bis zu 20 µg/min in kontinuierlicher Infusion.

2.2 Methoden und Versuchsprotokoll

2.2.1. Einmalige atriale Asystolie

Zur Beantwortung der in dieser Arbeit gestellten Fragen war es notwendig, eine Versuchsanordnung zu finden, die es erlaubt, den Beitrag der atrialen Systole zum Schlagvolumen des Ventrikels unbeeinflußt durch kardio-vaskuläre Kompensationsmechanismen zu ermitteln. Das bereits von SKINNER et al. (80), MITCHELL et al (61) und BOURGEOIS et al. (10) beschriebene Vorgehen, die Auswirkungen zu messen, die eine einmalige atriale Asystolie hervorruft, erschien uns wegen seiner Sicherheit, die gestellten Bedingungen zu erfüllen, bei gleichzeitig geringem experimentell-chirurgischen Aufwand in optimaler Weise für unser Vorhaben geeignet.

Technische Voraussetzung zur Anwendung dieser Methode war ein kompletter atrio-ventrikulärer Block, ein zerstörter Sinusknoten, sowie je 2 Schrittmacherelektroden an Vorhof und Kammer, so daß die letzteren getrennt stimuliert werden konnten. Vor Beginn einer Messung wurde bei konstanter Herzfrequenz und festem atrio-ventrikulären Intervall so lange gewartet, bis sich ein Kreislaufgleichgewicht eingestellt hatte und lediglich noch die atemabhängigen Schwankungen zu erkennen waren. Aus solch einem "steady state" heraus erfolgte nun eine einmalige atriale Asystolie durch Unterbrechung des atrialen Stimulus. Alle Veränderungen der intracardialen Drucke und des Schlagvolumens der Kammer, die bei der nachfolgenden ventrikulären Systole gemessen wurden, sind direkt auf das Ausbleiben der atrialen Systole zu beziehen, da ein Gleichbleiben der anderen Kreislaufparameter mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist.

Die Zeit vom Ausbleiben der atrialen Systole bis zum Beginn der Kammeraktion ist mit minimal 10 msec und maximal 750 msec (ent-

sprechend einem AV-Intervall von der Länge eines R-R-Abstandes bei der Herzfrequenz 80/min) sicher zu kurz für das Auftreten neural vermittelter Gegenregulationen (SCHER et al. (74) und ALLISON et al. (1)). Die Aufzeichnung der Meßwerte geschah in der Zeit, in der sich das Kreislaufgleichgewicht einstellte, mit langsamem Papiervorschub von 0,5 mm/sec. Die Schnellregistrierung mit 50 mm/sec in endexpiratorischer Atemruhelage begann etwa 4 oder 5 Systolen vor der atrialen Asystolie und endete ca. 2-3 Kammeraktionen danach. Zur Berechnung des atrialen Beitrages zur Förderleistung der Kammer wurden die Aortenflußkurve und die extra-und intracardialen Drucke nach dem Ausbleiben der atrialen Kontraktion mit den entsprechenden Daten der vorausgegangenen Systolen verglichen (Abb. 2).

Bei der Aufzeichnung der Meßwerte zeigte sich, daß bei langen AV-Intervallen die Kurven des elektro-magnetischen Flußmessers, die zum Vergleich mit der Flußkurve nach Fehlen der atrialen Systole herangezogen werden sollten, vom elektrischen Vorhofstimulus verformt waren. In diesen Fällen wurde der Vergleich lediglich mit der einen, der atrialen Asystolie unmittelbar vorangehenden, unverformt bleibenden Aortenflußkurve vorgenommen (Abb. 2b). Die Repräsentanz dieser einen Flußkurve konnte durch den während der Schnellregistrierung gleichbleibenden Femoralarteriendruck gesichert werden.

Um die Reproduzierbarkeit der nach atrialer Asystolie gemessenen Werte zu überprüfen, wurde in den ersten Versuchen die Messung unter gleichbleibenden äußeren Bedingungen dreimal wiederholt. Nach Sicherung einer sehr guten Reproduzierbarkeit fanden in späteren Versuchen jeweils Doppelbestimmungen statt.

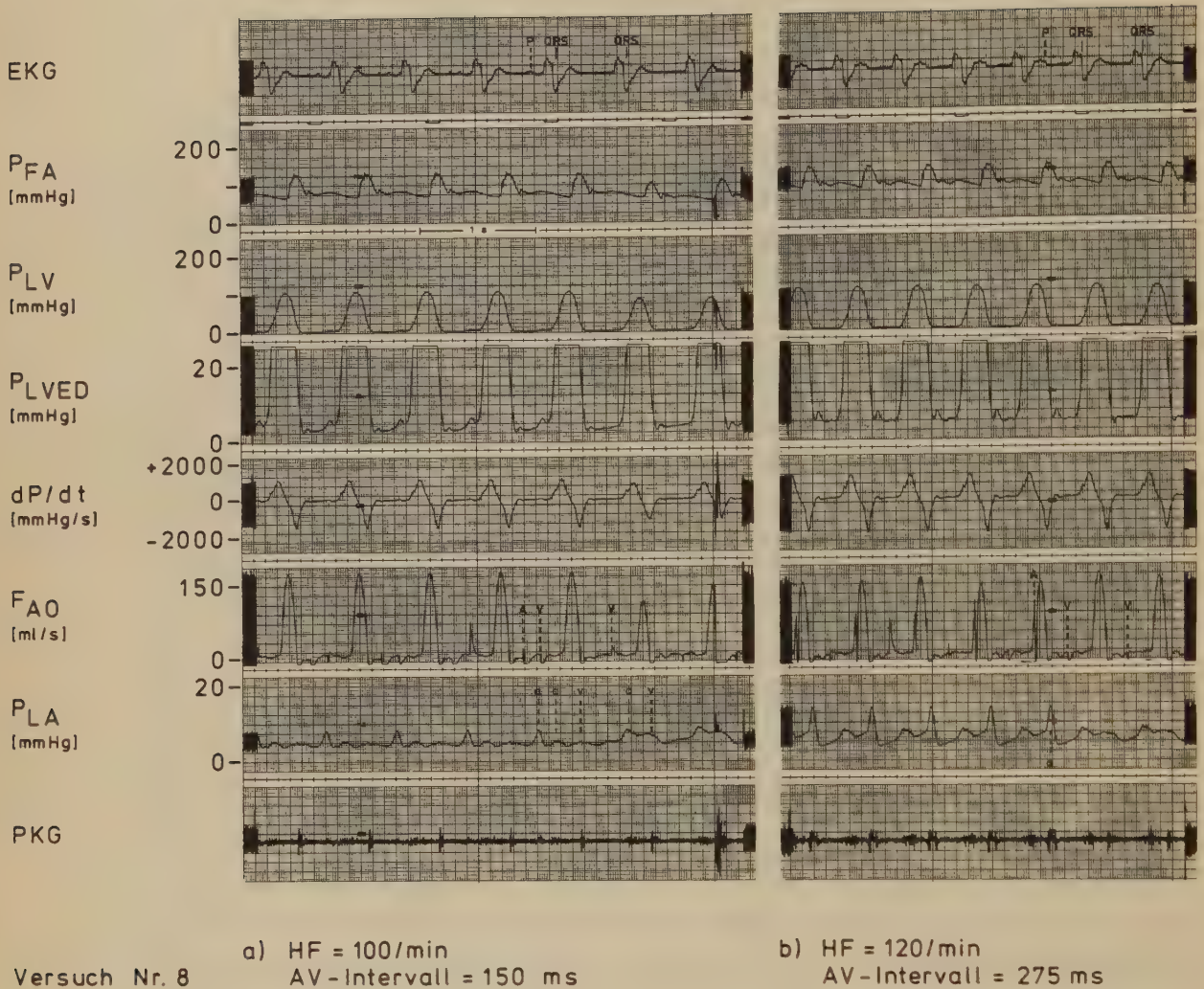


Abb. 2: Originalregistrierungen: Von oben nach unten sind aufgezeichnet: das EKG, der Femoralarteriendruck (PFA), der Druck im linken Ventrikel (PLV), der diastolische Ventrikeldruck (PLVED), die aortale Flußkurve (FAO), der Druck im linken Vorhof (PLA) und das Phonokardiogramm (PKG). Nach Auslösen einer atrialen Asystolie kommt es zu einer Änderung des Schlagvolumens (SV) erkennbar an der FAO.

Links : Abnahme des SV um 50% mit Druckabfall in LV und FA.

Rechts: nur leichte Verringerung des SV um 10%. Wegen des langen AV-Intervalls Verformung der FAO-Kurven durch den elektrischen Vorhofstimulus (A). Nach Entzug des Stimulus (A), bleiben die beiden FAO-Kurven, die miteinander verglichen werden sollen, unverformt.

N.B.: Zur besseren Erkennung der beiden zu vergleichenden FAO-Kurven, sind in allen Originalregistrierungen die Vorhof (A)- und Ventrikel (V)- Stimuli so gekennzeichnet, daß der letzten Referenzkurve vor der atrialen Asystolie A und V vorausgehen.

2.2.2. Versuchsprotokoll

Zur Überprüfung des Einflusses der Formalin-Injektion in die Wand des rechten Vorhofes zur Zerstörung des Sinusknotens ermittelten wir den atrialen Beitrag am Schlagvolumen in 6 Experimenten vor und nach Gabe von Formalin. Wegen des vor der Zerstörung des Sinusknotens noch unbeeinflussten atrialen Rhythmus konnten diese Messungen nur bei hohen Herzfrequenzen von 180 und 160/min durchgeführt werden. Bei niedrigeren Stimulationsfrequenzen kam es in der Regel vor der ventrikulären Systole spontan zu einer Vorhofdepolarisation.

Die Bedeutung des atrio-ventrikulären Stimulationsintervalls und der Herzfrequenz für den atrialen Beitrag am Schlagvolumen wurde bei allen 13 Versuchstieren untersucht. Hierzu steigerte man bei einer vorgegebenen Herzfrequenz das AV-Intervall, beginnend mit 10 bzw. 25 msec in Stufen von 25 msec bis zu der Herzzykluslänge, die der jeweiligen Herzfrequenz entsprach. Anschließend wurde der ganze Vorgang mit einer anderen Herzschlagfolge wiederholt. Die Stimulationsfrequenzen variierten dabei in Schritten von 20 Schlägen/Minute von 180/min bis 80/min. Da die Zerstörung des Sinusknotens die atriale Eigenaktivität nicht immer ausreichend stark verlangsamten konnte, mußte in mehreren Experimenten auf Messungen im Bereich der tieferen Herzfrequenzen verzichtet werden.

Bei dem oben beschriebenen Vorgehen trat notwendigerweise ein größerer zeitlicher Abstand zwischen den Messungen gleichen AV-Intervalls und unterschiedlicher Herzfrequenz auf, so daß zwischenzeitlich eingetretene Änderungen der Hämodynamik die Messungen beeinflussen konnten. Aus diesem Grund überprüften wir in 5 Experimenten die Auswirkungen der atrialen Asystolie bei jeweils optimalem AV-Abstand für die Herzfrequenzen von 180/min bis 100/min in enger zeitlicher Folge. Dadurch sollten größere hämodynamische Veränderungen und ihre

Auswirkungen auf die Größe des "atrialen Beitrages" weitgehend ausgeschaltet werden.

Die nächsten experimentellen Schritte bestanden in einer Änderung der Kontraktilität des Herzens, sowie des peripheren Widerstandes durch die bereits angegebenen Pharmaka. Die Messungen des atrialen Anteils am Schlagvolumen unter den so veränderten Bedingungen wurden bei dem der jeweiligen Herzfrequenz entsprechenden individuellen optimalen AV-Intervall durchgeführt, und ihre Ergebnisse mit denen direkt vor Einsatz der Pharmaka erhobenen verglichen.

In ähnlicher Weise wurde in 8 Experimenten auch der Einfluß der Vorlast des Herzens (preload) untersucht. Hierzu erfolgte eine rasche Infusion von 300 ml einer Glucose-Elektrolyt- oder Dextran-Lösung und einmal von homologem Fremdblut.

3. Ergebnisse

3.1. Prüfung des Versuchsfehlers

In den ersten 4 Versuchen waren die Messungen unter gleichen Bedingungen jeweils dreimal wiederholt worden. Die in diesen Experimenten bei einer bestimmten Herzfrequenz (160/min) und unter Variation des AV-Intervalles von 10 - 175 msec gemessenen Werte des atrialen Beitrages am Schlagvolumen der Kammer wurden einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse (Faktoren: AV-Zeit und Hund-Nummer) unterzogen. Dabei ergibt sich für das Schlagvolumen nach Ausbleiben der atrialen Systole eine mittlere Reststreuung von 0,035 ml/kg, die als Meßfehler der Bestimmungsmethode interpretiert werden kann. Gibt man diesen Fehler zum Vergleich ebenso wie den "atrialen Anteil" in Prozent des Kontrollschlagvolumens an, so beträgt er im Mittel 3,8%.

3.2. Prüfung des Einflusses von Formalin

Zur Unterdrückung der Aktivität des Sinusknotens war in allen Versuchen eine Injektion von Formalin in die Wand des rechten Vorhofes im Bereich des Sinusknotens (siehe 2.1.6.) vorgenommen worden. Eine mögliche Beeinträchtigung der Funktion des linken Vorhofes durch diese Injektion wurde in 6 Versuchen anhand von 25 Messungen unmittelbar vor und nach der Gabe des Formalins untersucht. Wegen der unbeeinflussten Tätigkeit des Sinusknotens vor seiner Zerstörung, konnten die Kontrollmessungen allerdings nur bei hohen Herzfrequenzen (140 - 180/min) durchgeführt werden.

Als Maßstab für die Funktion des linken Vorhofes haben wir seinen Beitrag zum Schlagvolumen des Ventrikels genommen. Ein Vergleich der beiden Mittelwerte aus jeweils 25 Messungen - 35,9% ($\pm 4,3$) vor Injektion und 33,9% ($\pm 5,1$) nach Injektion - läßt nur einen geringen Unterschied des atrialen Beitrages erkennen. Die Analyse der Einzeldaten mit dem gepaarten t-Test ergibt keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen ($p > 0,20$).

3.3. Veränderungen des links-ventrikulären Schlagvolumens durch Wegfall der Vorhofsystole

Bei fast allen Messungen, insgesamt ca. 2.600 im Verlauf von 13 Experimenten, zeigte sich eine Beeinflussung des Schlagvolumens der linken Kammer nach Ausfall der atrialen Kontraktion (Abb. 2, 3, 4, 5). Das Spektrum dieser Beeinflussung reichte vom Auslösen einer frustranen Ventrikelkontraktion - hier überstieg der systolische Ventrikeldruck nicht den Aortendruck, und das Schlagvolumen blieb null - (Abb. 5) bis zu einer Steigerung des Schlagvolumens auf 130% des Ausgangswertes (Abb. 4).

Eine solch ungewöhnliche Variation der Ergebnisse bei jeweils dem gleichen Grundvorgang, nämlich dem Ausbleiben einer Vorhofkontraktion, fordert die Suche nach begleitenden Bedingungen, die diese Unterschiede verursachen. Im folgenden sollen die Auswirkungen, die bei gezielten Veränderungen einiger dieser Bedingungen auftreten, beschrieben werden.

3.3.1. Änderung des atrio-ventrikulären Stimulationsintervalls

Übereinstimmend in allen 13 Experimenten fand sich eine deutliche Abhängigkeit des links-ventrikulären Schlagvolumens vom zeitlichen Abstand zwischen Vorhof- und Kammerkontraktion. Trägt man bei vorgegebener Herzfrequenz die Variation dieses Abstandes über den ganzen Herzzyklus gegen die Änderung des Schlagvolumens auf, so erhält man ganz charakteristische Kurven. Aus Gründen der Anschaulichkeit wird dabei die prozentuale Abnahme des Schlagvolumens nach Ausbleiben der Vorhofsystole als "atrialer Anteil" bezeichnet. Mit Hilfe dieses Kunstgriffes kann nun dieser Anteil in Form eines Prozentsatzes als positiver Wert auf der Y-Achse aufgetragen werden (Abb. 6, 7, 8).

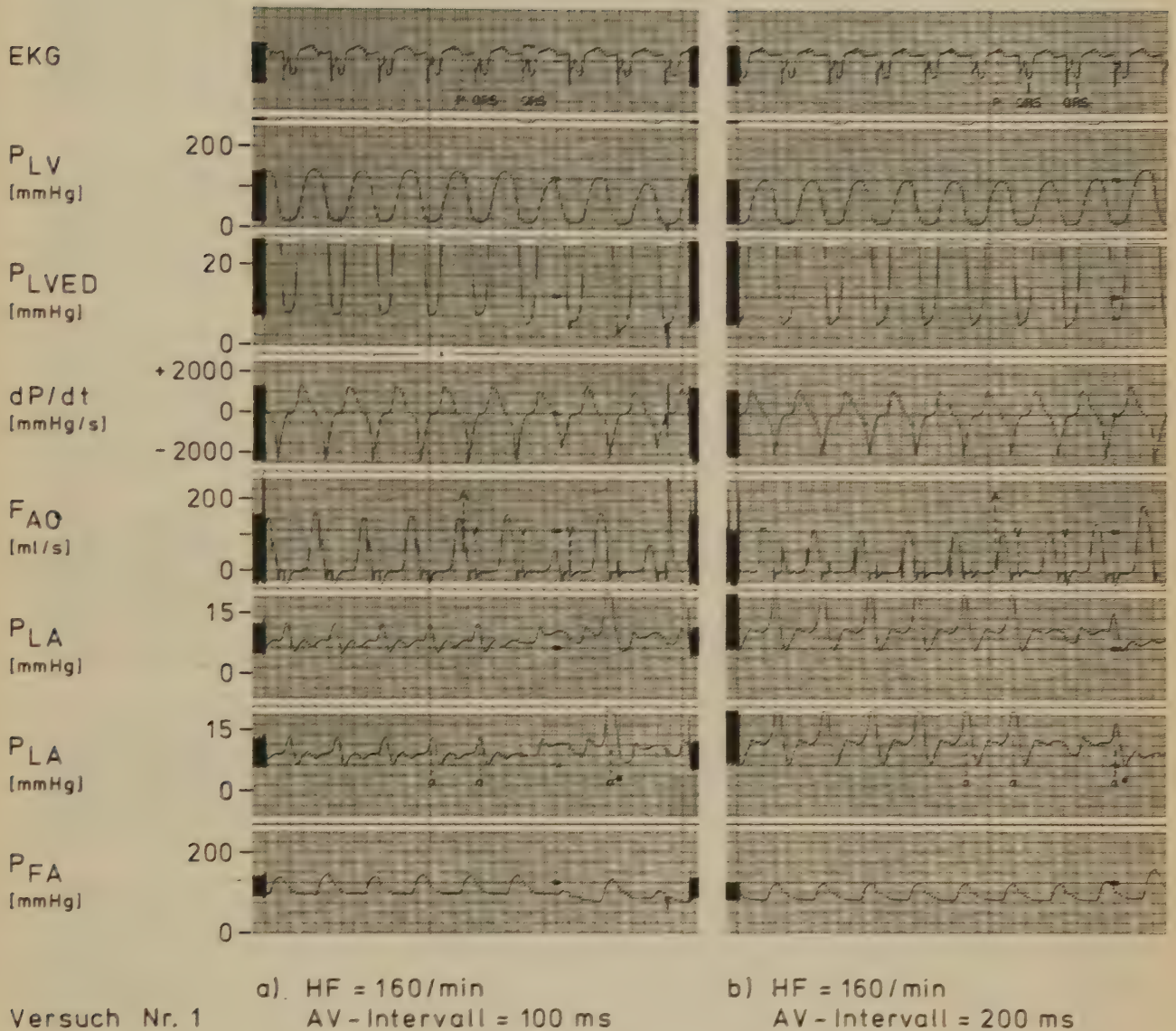
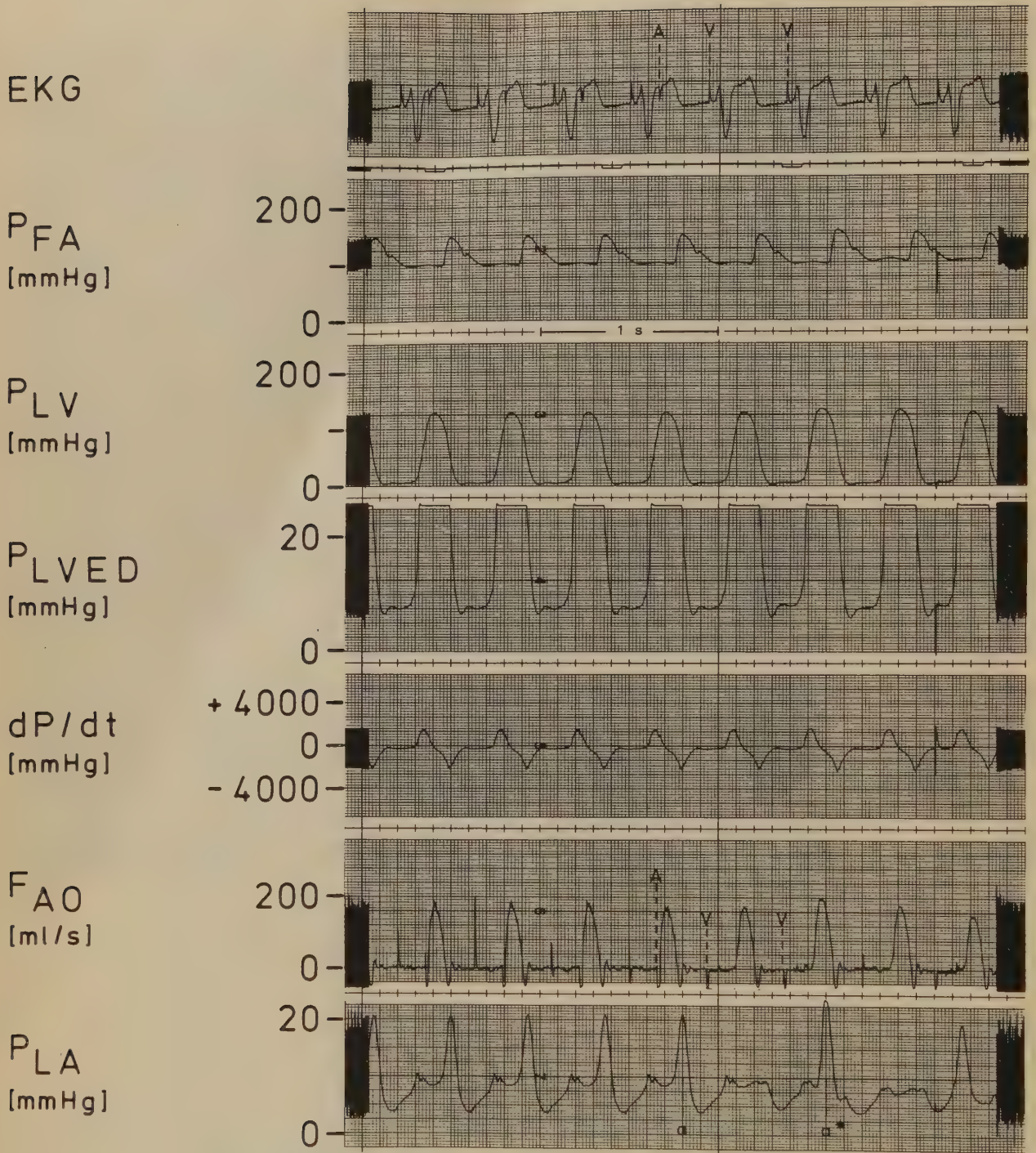


Abb. 3: Originalregistrierungen: Abkürzungen wie in Abb.1. Der Druck im linken Vorhof wurde intern mit einem "Katheter-Tip-Manometer" (oben) und über einen externen Druckwandler (unten) registriert. Ähnlich wie in der vorigen Abbildung sind Deformationen der Flußkurven durch den atrialen Stimulus erkennbar.
Links : starke Auswirkung der atrialen Asystolie, erkennbar an der Differenz zwischen den entsprechenden Flußkurven. Man beachte den Druckanstieg im linken Vorhof nach Fehlen der atrialen Kontraktion (a) zu Beginn der ventrikulären Systole.
Rechts: Nach atrialer Asystolie deutliche Zunahme des Schlagvolumens (FAO).



HF = 140/min

Versuch Nr. 10 AV-Intervall = 275 ms

Abb. 4: Originalregistrierung: Nach Wegfall der Vorhofkontraktion (a) Zunahme des Schlagvolumens um ca. 20%. a* = Vorhofkontraktionswelle bei spontaner Vorhofdepolarisation.

EKG

P_{FA}
[mmHg]

P_{LV}
[mmHg]

P_{LVEDP}
[mmHg]

dP/dt
[mmHg/s]

F_{AO}
[ml/s]

P_{LA}
[mmHg]

200

0

200

0

20

0

+ 2000

0

- 2000

200

0

20

0

1 s

HF = 160/min

Versuch Nr.9

AV - Intervall = 75 ms

Abb. 5: Beispiel einer sehr starken Auswirkung der atrialen Asystolie mit nachfolgender fast frustraner Kontraktion des linken Ventrikels; kaum erkennbarer Druckanstieg in PFA und fast vollständig fehlender systolischer Fluß in FAO.

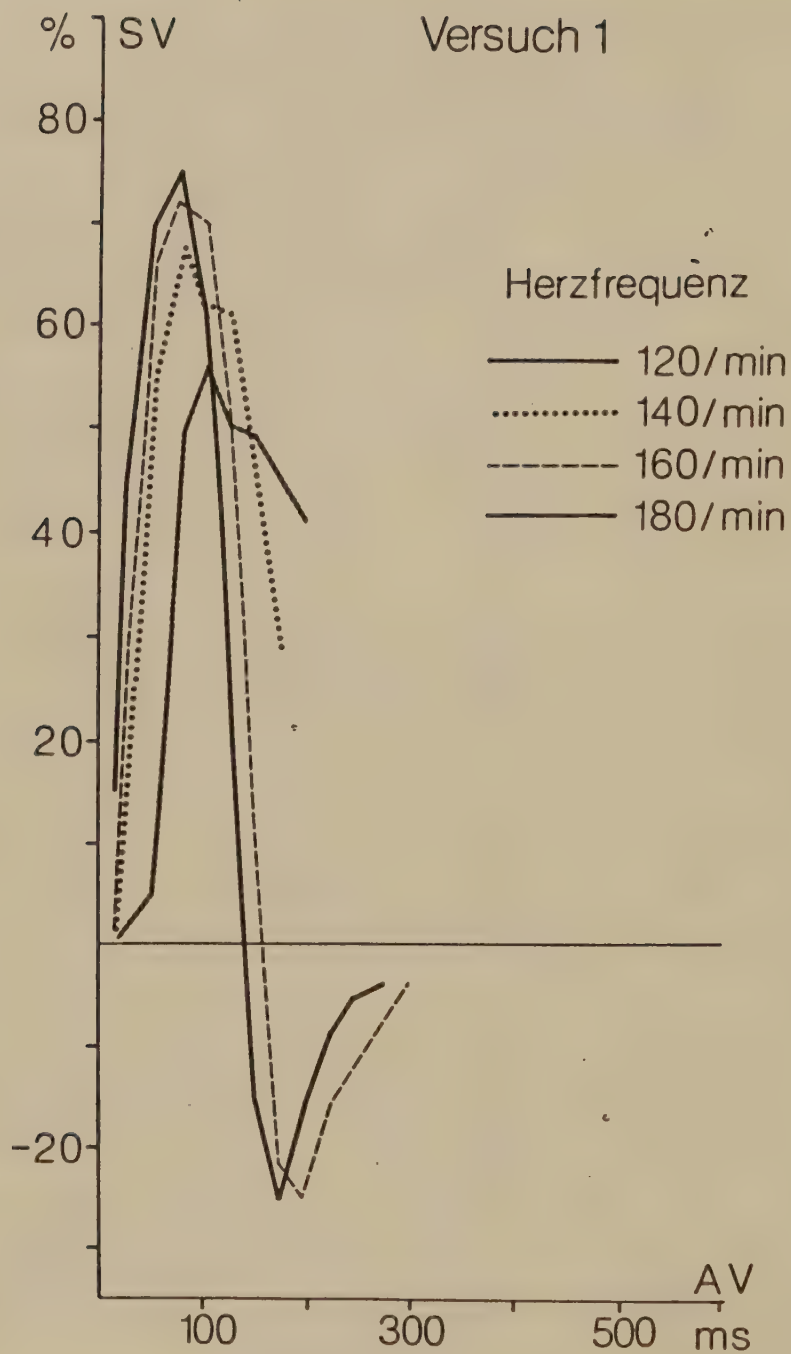


Abb. 6

Abb. 6, 7, 8: Bedeutung der Vorhofkontraktion für die Förderleistung des Herzens in Abhängigkeit vom atrio-ventrikulären Stimulus Intervall (AV) und von der Herzfrequenz (HF). Auf der Abzisse ist das AV-Intervall aufgetragen. Die Verminderung des Schlagvolumens nach Ausbleiben der Vorhofsystole, ausgedrückt in Prozent des Kontrollschlagvolumens, ist als positiver Wert = "atrialer Beitrag" auf der Ordinate aufgetragen.

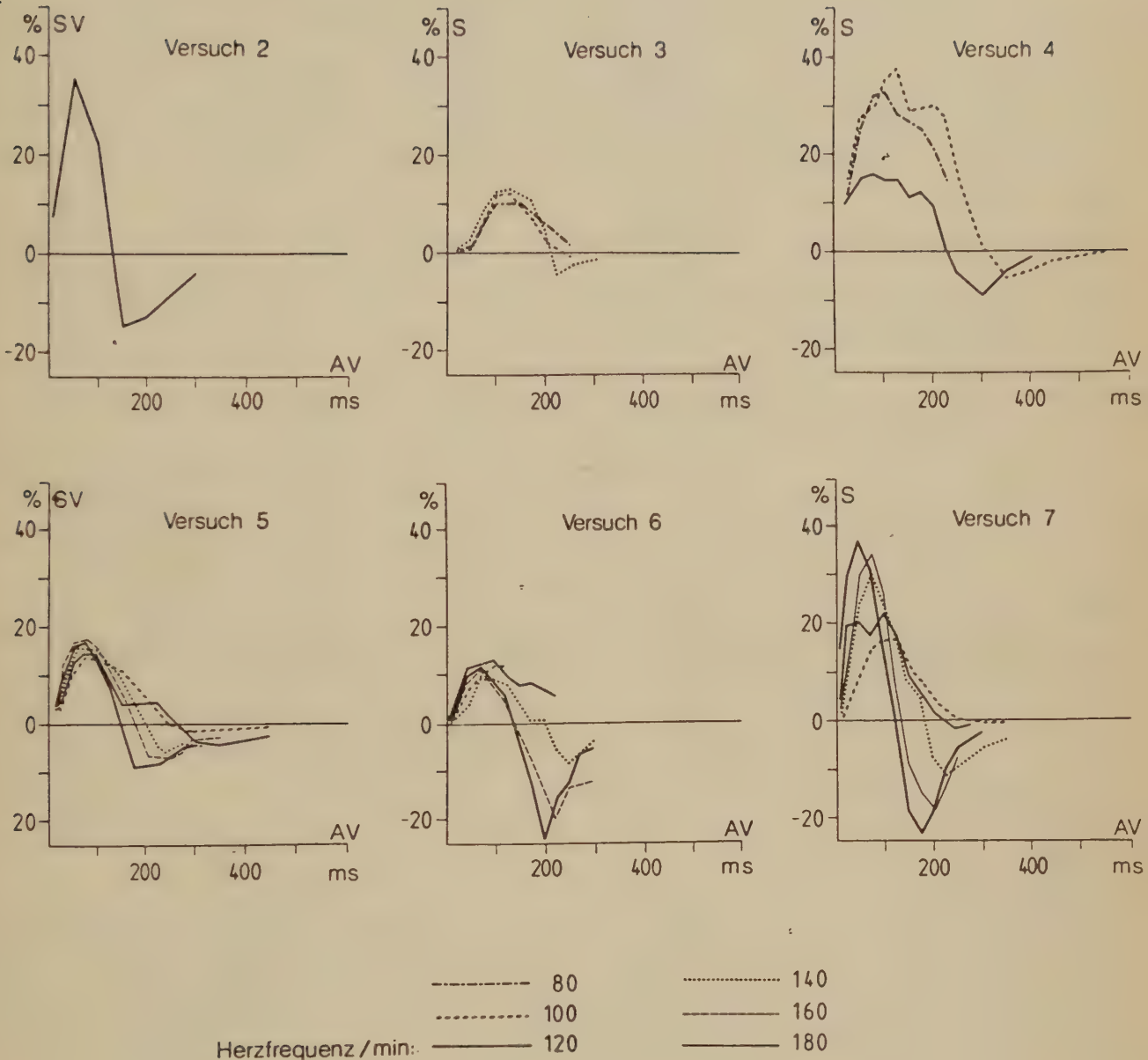


Abb. 7

Abb. 6, 7, 8: Bei allen Versuchstieren besteht eine qualitativ ähnliche Abhängigkeit des atrialen Beitrages vom AV-Intervall. Im Bereich von 70 - 120 msec liegt einheitlich das Maximum des atrialen Beitrages. Für hohe Herzfrequenzen findet sich unterhalb der Nulllinie ein Minimum, d.h., die Vorhofkontraktion behindert bei diesem AV-Intervall die Ventrikelfüllung. Quantitativ bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Hunden. Für die HF 180/min z.B. reicht der atriale Beitrag im "positiven Bereich" von 12% (Versuch 6) bis 80% (Versuche 1 und 9) und im "negativen Bereich" von 10% (Versuch 5) bis 30% (Versuche 9 und 11).

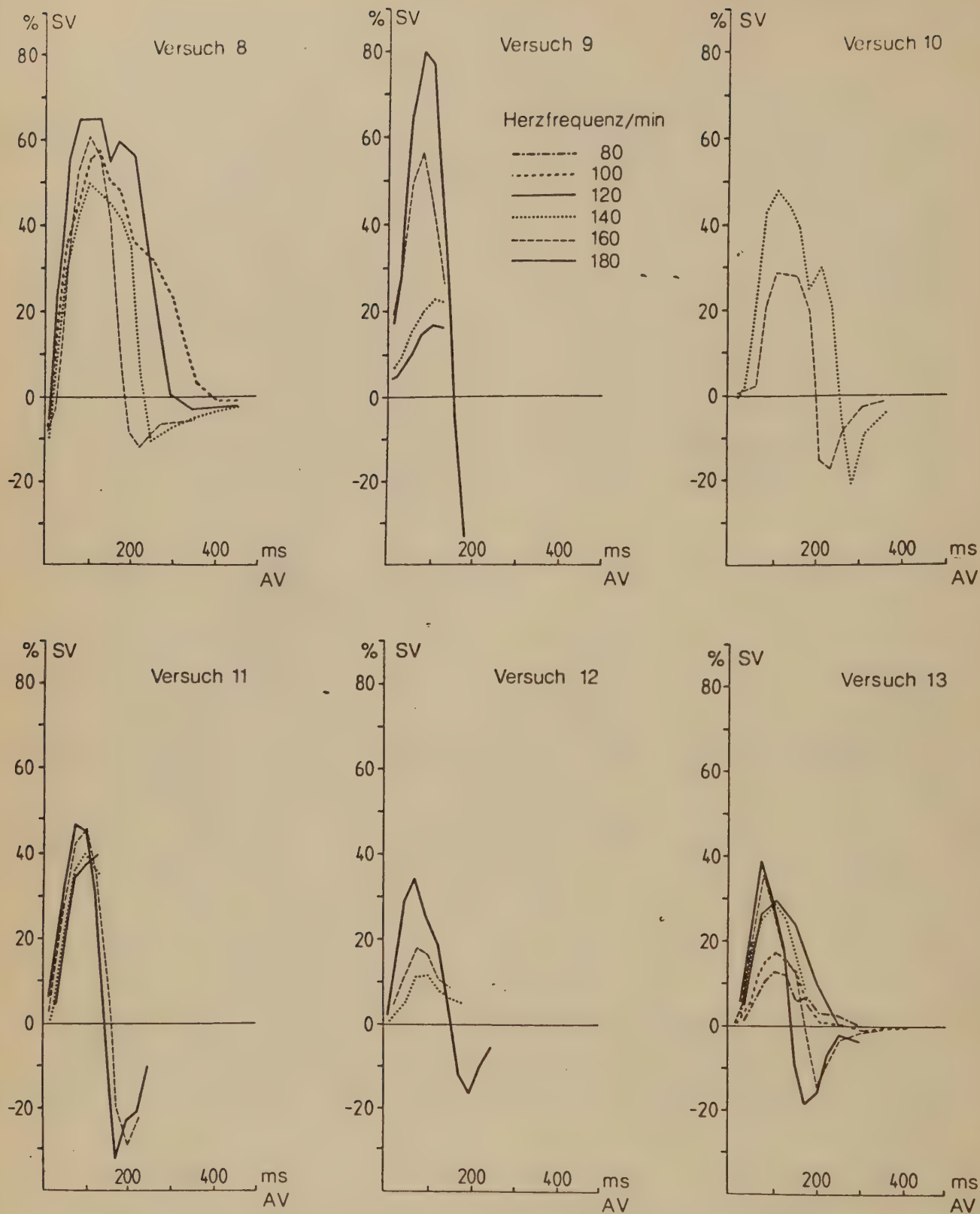


Abb. 8

Abb. 6, 7, 8: Bei allen Versuchen ist eine deutliche, aber quantitativ unterschiedliche Abhängigkeit des atrialen Beitrages von der Herzfrequenz vorhanden.

Als erste Besonderheit fällt bei diesen Kurven ein eindeutiges Maximum der atrialen Wirkung im Bereich der Stimulationsintervalle zwischen 70 und 120 msec auf. Die Lage dieses Maximum im Herzzyklus unterliegt bei gegebener Herzfrequenz individuell nur geringen Schwankungen (Tab.1). Dagegen ist eine sichere, wenn auch zahlenmäßig nur geringe, Abhängigkeit des optimalen AV-Intervalls von der Herzfrequenz nachzuweisen.

Setzt man die für eine Herzfrequenz erhobenen und über alle Versuche gemittelten optimalen AV-Zeiten zu den entsprechenden Herzfrequenzen in Beziehung, so ergibt sich eine lineare Abhängigkeit mit einer geringen negativen Steigung und einem hohen Korrelationskoeffizienten (Abb. 9a). Es ergibt sich daraus die Folgerung, daß die optimale AV-Zeit um so kürzer wird, je schneller die Herzschlagfolge ist.

Verkürzte man, vom Optimum ausgehend, den Abstand zwischen Vorhof- und Kammererregung, so kam es zu einer raschen Abnahme der Wirkung der atrialen Systole (Abb. 6,7 und 8). Betrug schließlich das AV-Intervall 0 msec, das heißt, Vorhof und Kammer wurden gleichzeitig erregt, so war auch der Beitrag des Vorhofes zum Schlagvolumen Null. Es muß in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, daß bei gleichzeitigem Schlagen von Vorhof und Kammer der atriale Mitteldruck deutlich höher ist als beim Ausbleiben der Vorhofkontraktion.

Verlängerte man das AV-Intervall über das Optimum hinaus, so verminderte sich der prozentuale Beitrag des Vorhofes stets bis auf Null, doch je nach der vorliegenden Herzfrequenz unterschiedlich schnell. Bei sehr hoher Herzschlagfolge kam es nach nur geringer Zunahme des Abstandes zwischen Vorhof- und Kammererregung zu einem raschen Abfall des atrialen Beitrages. Dieser Zusammenhang läßt sich zum Beispiel in der Abb. 6 gut verfolgen. Ein atrialer Beitrag von 60% des linksventrikulären Schlagvolumens bei einer AV-Zeit von 100 msec (HF 180/min) reduzierte sich auf 20%, wenn das AV-Intervall um 25 msec verzögert wurde. Im Durchschnitt war bei der Herzfrequenz 180/min die Vorhofwirkung bereits wieder gleich Null, wenn die AV-Zeit 140 msec betrug. Mit abnehmender Herzfrequenz wurde der Optimumgipfel der atrialen Wirkungskurven immer breiter, und dementsprechend war die Abnahme des positiven Einflusses der Vorhofsystole langsamer, so daß erst bei deutlich längeren AV-Intervallen als im vorigen Beispiel die Nulllinie wieder erreicht wurde (Tab. 2).

Tab. 1

Herz frequenz	AV-Zeit (msec)												Mittelwert und Standardabweichung
180	50	75		75	75	50	75	75	75	75	75	75	70 ± 10,5
160	75	100	100	100	75	75	100	75	100	100	75	75	86,5 ± 12,9
140	75			100	100	75	100	100	100	100	100	100	95 ± 10,5
120	100		100	100	100	100	125	100		125		100	105,5 ± 11
100		125	125	100	100	100	125				100		110,7 ± 13,3
80		125	125								100		116,6 ± 14,4

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Versuchs-Nummer

Tab. 1: Abhängigkeit des optimalen atrio-ventrikulären (AV-) Intervalls von der Herzfrequenz.

Tab. 2

Herz- frequenz/min	AV-Zeit (msec)													Mittelwert und Standardabweichung
180	140	140		150	140	125		148		148	157	145		143,7 ± 9,0
160	160	150		130	175	144	140	190		194	158	175		161,6 ± 21,4
140			215	205	205	185	235		245					215 ± 22,0
120				225	275		300							266,7 ± 38,2
100				250	300	250	210	380				270		273,3 ± 54,4
80												300		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
	Versuchs-Nummer													

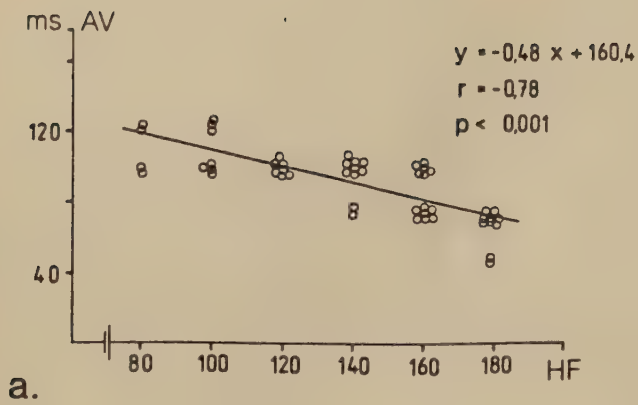
AV-Intervall, bei dem kein Einfluß des Vorhofes auf das Schlagvolumen zu messen ist. Abhängigkeit von der Herzfrequenz.

Tab. 3

Herz- frequenz/min	AV-Zeit (msec)													Mittelwert und Standardabweichung
180	175	150		175	200	175		175		175	200	175		177,5 ± 15,0
160	200	200		200	225	225	200	200		225	200	200		207,5 ± 12,1
140			225	250	250	250	250		275					245,8 ± 15,8
120				300	350		350							333,3 ± 28,9
100				350			400							375 ± 35,4
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
	Versuchs-Nummer													

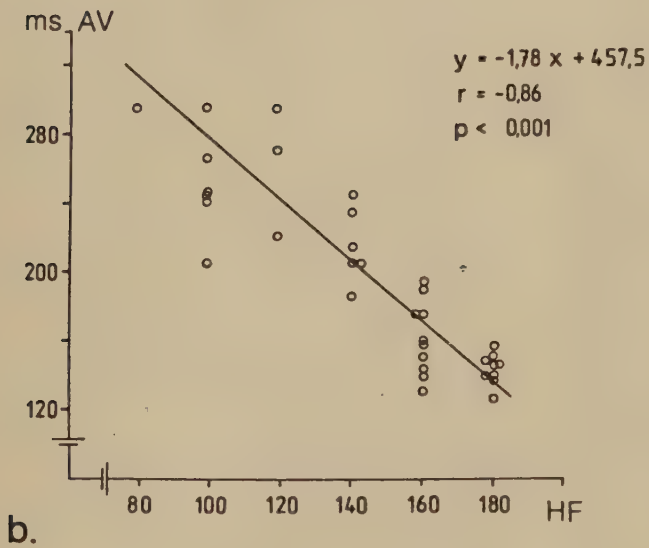
AV-Intervall, bei dem die negative Wirkung der Vorhofkontraktion auf das Schlagvolumen der Kammer am größten ist. Abhängigkeit von der Herzfrequenz.

Abb. 9

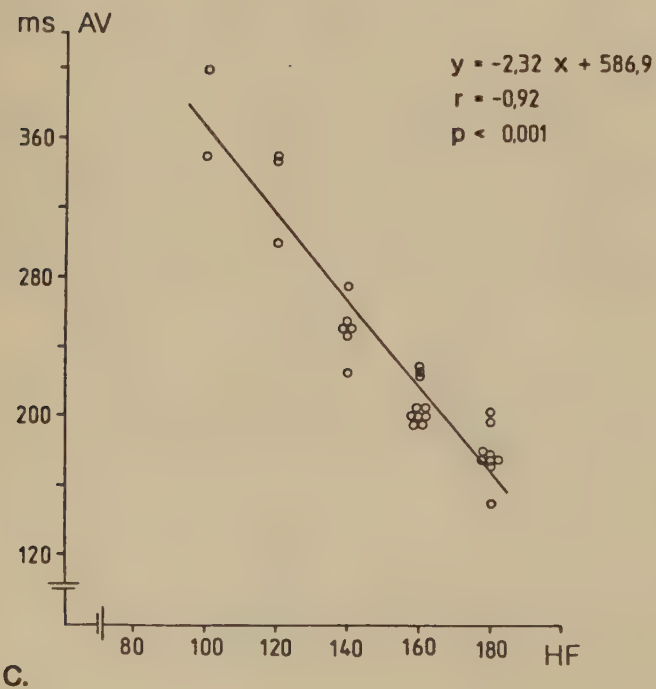


Abhängigkeit des AV-Intervall:
 von der Herzfrequenz in Bezug
 auf

a.: Maximum



b.: Null



c.: Minimum

des atrialen Beitrages zum
 Schlagvolumen

Versucht man eine Beziehung herzustellen zwischen der Herzfrequenz und dem Abstand von Vorhof- und Kammerkontraktion, bei dem der Vorhof keine Wirkung mehr auf das Schlagvolumen des Ventrikels hat, so ergibt sich eine annähernd lineare Funktion (Abb. 9 b). Der Korrelationskoeffizient ist mit $r = -0,98$ hoch. Der Regressionskoeffizient von $-1,67$ zeigt an, daß die Auswirkung einer Herzfrequenzänderung auf diese AV-Zeit deutlich größer ist, als dies bei den optimalen AV-Intervallen ($-0,45$) der Fall war.

Bei einer weiteren Verlängerung des Stimulationsintervalles über den Punkt hinaus, an dem die Vorhofwirkung auf den Ventrikel null ist, sanken die Kurven für die schnelleren Herzschlagfolgen (120-180/min) eindeutig unter die Nulllinie, so daß der atriale Beitrag in diesem Bereich als "negativ" bezeichnet werden kann. Dieser Kurvenverlauf gibt wieder, daß bei einem solchen Abstand zwischen Vorhof- und Kammeraktion nach Ausfall der atrialen Systole eine Zunahme des Auswurfvolumens der Kammer beobachtet wurde. In diesem Bereich nach Unterschreitung der Nulllinie, sinkt die Kurve schnell auf ein Minimum ab. Ebenso wie die Lage des Optimums und des Schnittpunktes mit der X-Achse (Null-Wirkung), ist auch die Position des Minimums deutlich von der Herzfrequenz abhängig (Abb. 9 c und Tab. 3). Es errechnet sich hierfür erneut eine enge lineare Beziehung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,98$ und einem Regressionskoeffizienten von $-2,6$. Bei einer Herzschlagfolge von 80 oder 100/min meint man ebenfalls eine Behinderung der Ventrikel-füllung durch die ungünstige Lage der Vorhofkontraktion erkennen zu können, jedoch ist der Einfluß so gering, daß er fast im Meßfehlerbereich der Versuchsanordnung liegt.

Bei Annäherung der AV-Zeiten an eine volle Zyklusdauer beobachtet man bei allen Herzfrequenzen gleichermaßen eine langsame Abnahme der ungünstigen Wirkung des Vorhofes auf das Schlagvolumen der Kammer, bis beim Zusammenfallen der Vorhoferregung mit der bis dahin vorangegangenen Kammeraktion der Einfluß des Vorhofes wieder null wird.

Betrachtet man nicht wie bisher den atrialen Anteil zum Schlagvolumen der Kammer in Abhängigkeit vom AV-Stimulationsintervall, sondern stellt ihn als Funktion der zeitlichen Beziehung von Vorhofkontraktion und ventrikulärem Druckverlauf dar, so ergeben sich die in Abbildung 10 als Beispiel wiedergegebenen Verhältnisse. Da die Spitze der Vorhofkontraktionswelle (a-Welle) am besten identifiziert werden kann, wurde sie als der zeitliche Bezugspunkt für die Vorhofkontraktion verwendet.

Für das Optimum der atrialen Wirkung ergeben sich keine neuen Gesichtspunkte. Es wird erreicht, wenn der Vorhof sich kurz vor der Kammer kontrahiert, wobei die Länge des Abstandes mit steigender Herzfrequenz leicht abnimmt.

Der Abbildung 10 ist zu entnehmen, daß dem Vorhof dann keine Wirkung auf das ventrikuläre Schlagvolumen zukommt, wenn die Spitze der a-Welle mit der Öffnung der Mitralklappe am Ende der vorausgegangenen Systole zusammenfällt. Das Minimum der atrialen Wirkung tritt dann ein, wenn der Vorhof sich am Ende der vorausgegangenen Systole gegen die geschlossene AV-Klappe kontrahiert. Die Vorhofkontraktion beginnt dabei in der Regel 60 msec vor der Öffnung der Klappe und endet unmittelbar (ca. 5 msec) nach der Öffnung. Die Spitze der a-Welle liegt dabei 20-25 msec vor Ende der mechanischen Systole.

Bezogen auf den ventrikulären Druckverlauf sind sowohl die Lage des Minimums der atrialen Wirkungskurve als auch ihr Schnittpunkt mit der Nulllinie unabhängig von der Herzfrequenz. Auch interindividuell treten nur geringe Schwankungen auf (Tab. 4).

Tab. 4

Versuchs- nummer	Zeitlicher Abstand: Spitze der a-Welle - Mitralklappenöffnung msec				
1	20	30			
2	20	30			
3	.		20		
4					25
5	15	20	30	25	
6	30	10	10		
7	20	20	20		10
8		30	30	25	
9		10	20		
10	25	30			
11	25				
12	15	15			
Mittelwert	21,3	21,6	21,6	25	17,5
msec					

180 160 140 120 100

Tab. 4: Prüfung des Einflusses von unterschiedlichen Herzfrequenzen bei den einzelnen Versuchstieren auf die zeitliche Beziehung der Vorhofkontraktionswelle (a-Welle) zur vorangehenden mechanischen Ventrikelsystole. Die Tabelle bezieht sich nur auf die maximale Behinderung der Kammerfüllung durch die fehlplazierte atriale Systole. Die Ergebnisse sind im Text ausführlich besprochen.

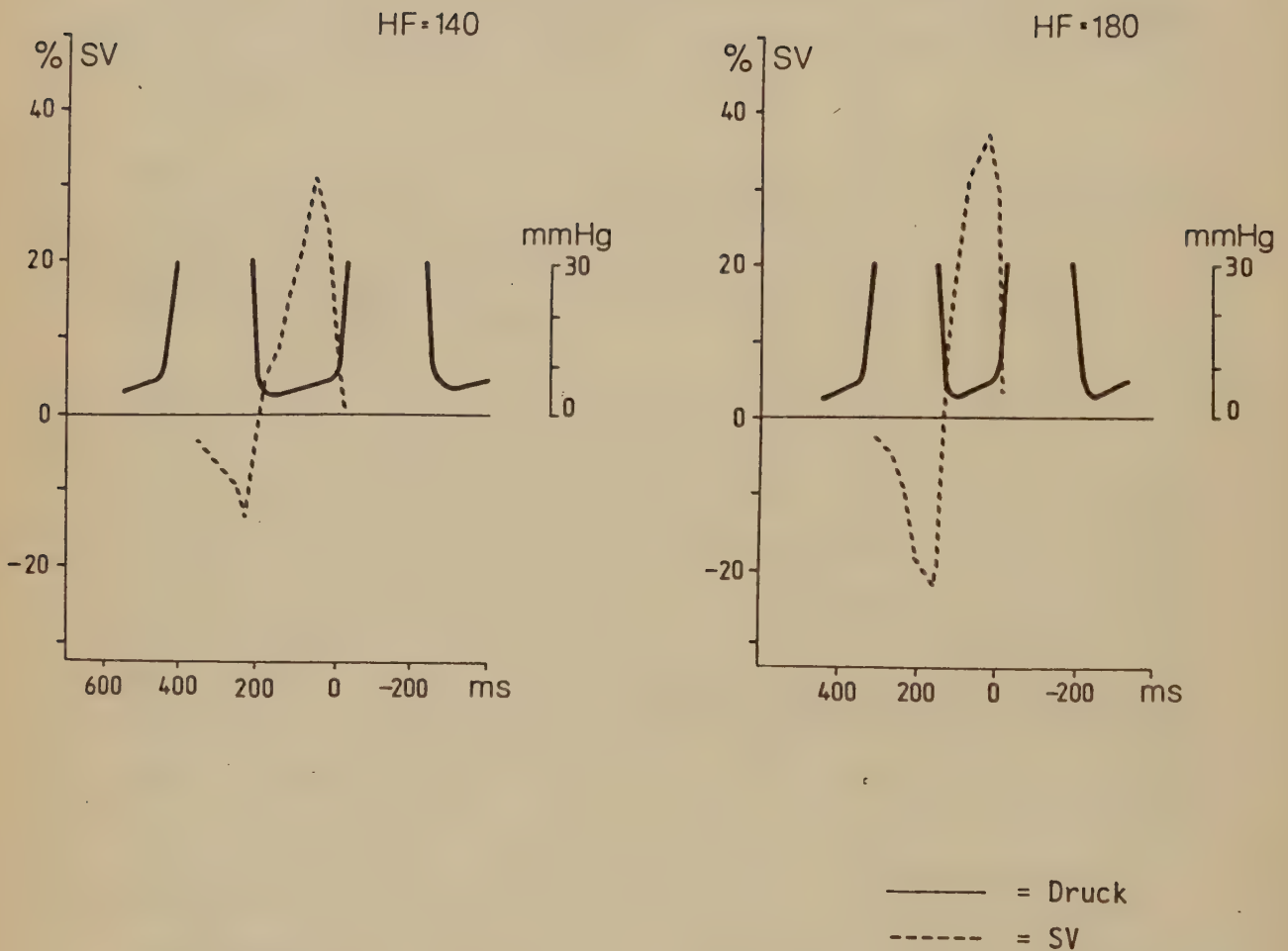


Abb. 10: Die zeitliche Beziehung von Vorhofkontraktion zur ventrikulären Systole und Diastole in ihrer Auswirkung auf den atrialen Beitrag zum Schlagvolumen (Versuch 7).

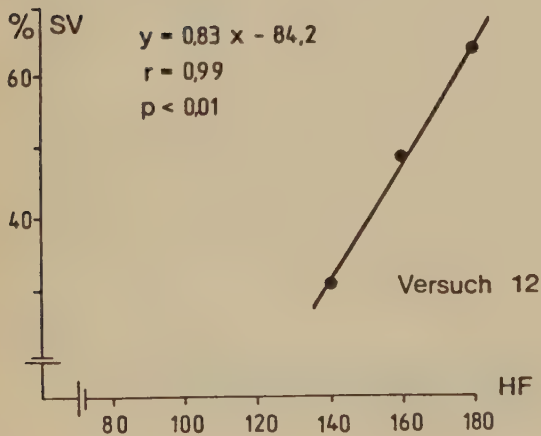
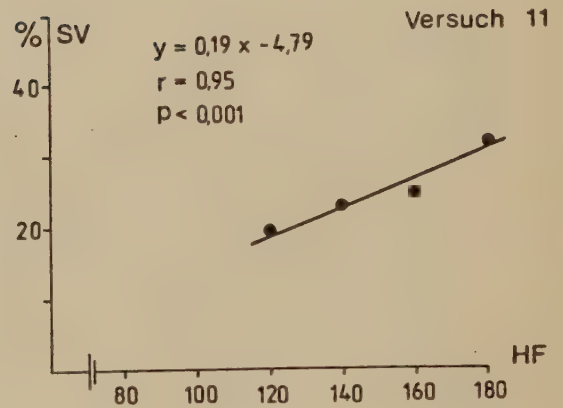
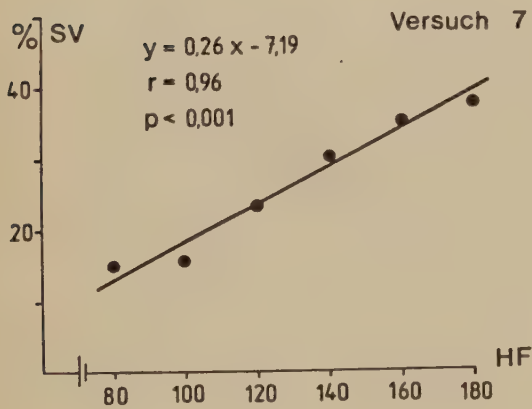
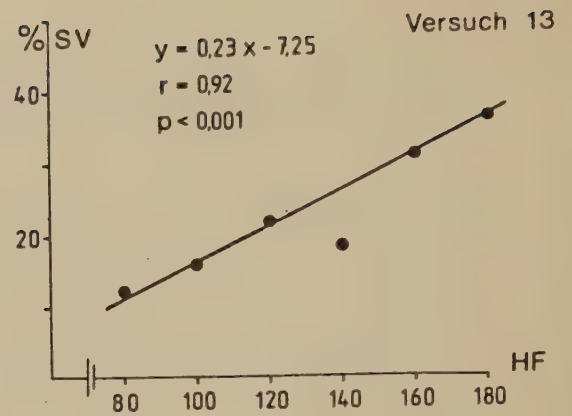
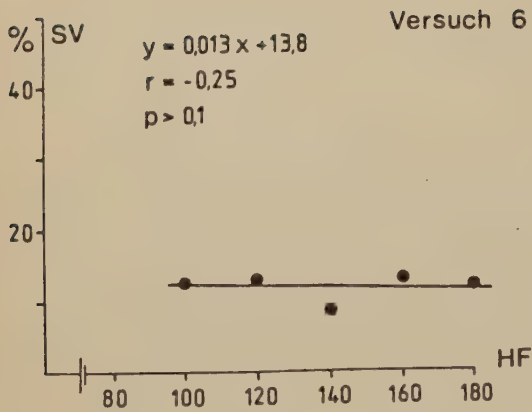
Der Abstand zwischen der Vorhofkontraktion und dem Beginn der Ventrikelkontraktion ist auf der Abzisse aufgetragen. Die Größe und die Richtung des atrialen Beitrages ist an der gestrichelten Kurve ablesbar.

Man erkennt eine positive Auswirkung, solange die Vorhofkontraktion in die ventrikuläre Diastole fällt und eine "negative" bei Kontraktion gegen die geschlossenen AV-Klappen.

3.3.2. Änderung der Herzfrequenz

Bei der Beschreibung des Einflusses der AV-Zeit auf den atrialen Beitrag zur ventrikulären Auswurfleistung wurde schon mehrfach auf den die Wirkungskurven modulierenden Effekt der Herzfrequenzänderung eingegangen. Zusätzlich besteht noch ein Einfluß der Herzfrequenz auf die Größe des Vorhofanteils am Schlagvolumen beim jeweiligen AV-Optimum. Die Übersichtsabbildungen (Abb. 6, 7 und 8) aus allen Experimenten zeigen deutlich, daß in der Regel die Kurven mit höherer Herzfrequenz über denen mit jeweils niedrigerer Frequenz verlaufen, das heißt, daß mit zunehmender Herzfrequenz auch die Bedeutung der Vorhofkontraktion wächst. In einigen Experimenten findet sich jedoch vereinzelt auch das umgekehrte Bild: Das Optimum einer niedrigen Herzschlagfolge liegt eindeutig höher als das entsprechende Optimum einer höheren Herzschlagfolge. Um Veränderungen des hämodynamischen Gleichgewichtes in der Zeit und ihren Einfluß auf die Messung des atrialen Beitrages so klein wie möglich zu halten, wurden in 5 Versuchen die Auswirkungen der atrialen Asystolie bei optimalem AV-Abstand und verschiedenen Herzfrequenzen in enger zeitlicher Folge registriert. Die Ergebnisse dieser Messungen bestätigen den Eindruck, daß der Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen mit steigender Herzfrequenz wächst. Die Meßwerte lassen sich gut einer Geraden anpassen (Abb. 11). Die Korrelationskoeffizienten schwanken in 4 der 5 Versuche nur gering von $r = 0,92$ bis $r = 0,99$. Auffallend ist, daß die Steigung der Regressionsgeraden von einem Hund zum anderen stark variiert.

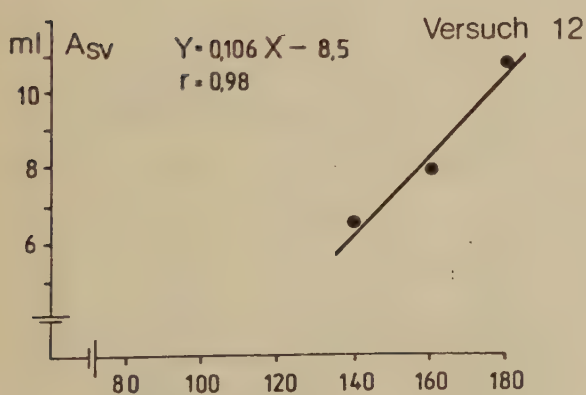
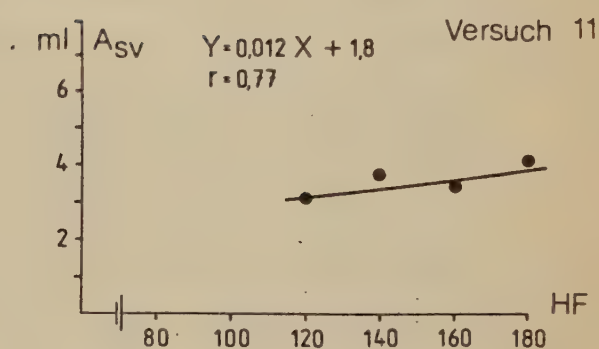
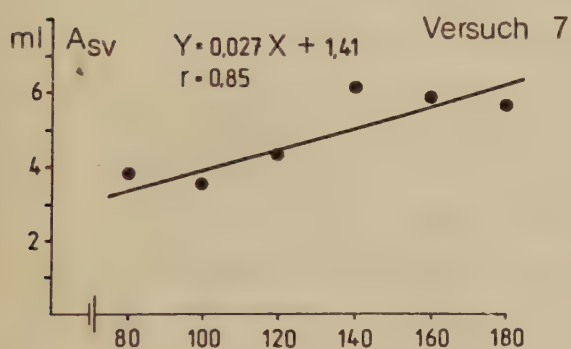
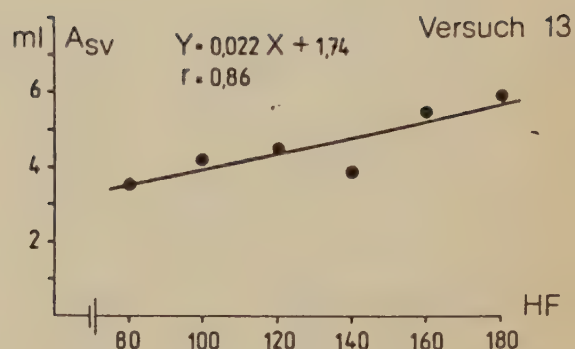
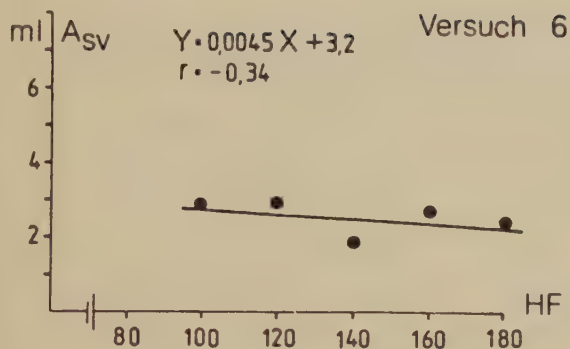
Trägt man nicht den relativen, in Prozent angegebenen Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen, sondern den absoluten, in cm^3 gemessenen Anteil gegen die Herzfrequenz auf, so verringert sich der Grad der Abhängigkeit deutlich (Abb. 12). Es bleibt jedoch in 4 von 5 Versuchen eindeutig, daß auch der absolute Beitrag des Vorhofes mit steigender Herzschlagfolge zunimmt.



SV = prozentualer Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen der Kammer

HF = Herzfrequenz/min

Abb. 11: Prozentualer Anteil des Vorhofes am linksventrikulären Schlagvolumen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz bei jeweils optimalem AV-Intervall. Fehlende Korrelation nur bei Versuch 6 (Diskussion im Text).



A_{sv} = Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen der Kammer in ml

HF = Herzfrequenz/min

Abb. 12: Absoluter Anteil des Vorhofes am linksventrikulären Schlagvolumen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz bei jeweils optimalem AV-Intervall. Siehe Abbildung 11 zum Vergleich.

Ähnlich wie für die Höhe der Optima, ergibt sich auch für die Tiefe der Minima eine eindeutige Abhängigkeit von der Herzfrequenz, und zwar in der Form, daß die Behinderung der Ventrikelfüllung durch eine ungünstig plazierte atriale Kontraktion um so ausgeprägter ist, je schneller das Herz schlägt. Die Beziehung zwischen den beiden Größen, der Behinderung der Ventrikelfüllung und der Herzschlagfolge, wird durch die Korrelationskoeffizienten wiedergegeben. Sie schwanken, berechnet jeweils für einzelne Versuche, zwischen $r = 0,88$ und $r = 0,96$. Ausgewählt für diese Berechnungen wurden die Experimente, in denen das Minimum für alle Herzfrequenzen im Bereich von 100-180/min ermittelt werden konnte. Dies war wegen der hier starken Beeinträchtigung durch die spontane atriale Depolarisation nur in 3 Versuchen möglich. Um diesen Mangel auszugleichen, wurden zusätzlich alle in den 13 Versuchen gefundenen Minima zu ihren jeweiligen Herzfrequenzen in Beziehung gesetzt, ungeachtet der Unterschiedlichkeit anderer Herzkreislaufparameter. Selbst hierbei errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,73$ (Tab. 5).

Tab. 5

Versuchs- Nummer	"Negativer" Anteil des Vorhofes am Schlag- volumen (in % des Ausgangs-SV)						Korrelations- Koeffizient r
1				22	30	29	30
2				8	10	14	18
3				5	5	15	17
4	4	7	7	8		12	14
5	2	2	3	5	5	5	7
6				9	7	21	20
7	0	0	0	0		23	26
8	0	1	2	3	9	12	12
9						8	
10						28	33
11				21	24	18	15
12						27	31
13						28	36
						14	12
						13	15
						20	17
	100	120	140	160	180	r (gesamt) = 0,73	
	Herzfrequenz / min						

Tab.: 5

"Negativer" Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen (SV) des Ventrikels (in %). Abhängigkeit von der Herzfrequenz.

"Negativer" Anteil = der Betrag, um den das Kammer Schlagvolumen zunimmt, wenn die fehlplazierte atriale Systole ausfällt.

3.3.3. Änderung der Vorhofwirkung in Abhängigkeit von den angewandten Narkotika

Die bisher beschriebenen Veränderungen der Bedeutung der Vorhofaktion, je nach vorliegendem atrio-ventrikulärem Intervall und bestehender Herzfrequenz, bezogen sich auf jeweils ein Experiment. Vergleicht man nun die Ergebnisse der Versuche untereinander, so fallen erhebliche Unterschiede der Größe der Vorhofwirkung bei gleicher AV-Zeit und gleicher Herzfrequenz auf. Der Versuch 5 zeigt zum Beispiel nur eine geringe Abnahme des Schlagvolumens nach Wegfall der Vorhofkontraktion, während im Versuch 1 für alle Herzfrequenzen ein hoher atrialer Anteil am Schlagvolumen der Kammer zu beobachten war (Abb. 6, 7, 8).

Nimmt man eine Gruppierung der Versuche entsprechend den angewandten Narkotika vor, so findet sich, daß in allen Experimenten, in denen der Vorhof einen außergewöhnlich hohen Anteil am Schlagvolumen hatte, Halothan eingesetzt worden war. Bildet man für die Halothan- und die Chloralose-Gruppe die Mittelwerte des "atrialen Beitrages" zum optimalen AV-Intervall für jede Herzfrequenz, so ergeben sich erhebliche Abweichungen der Mittelwerte voneinander (Tab. 6). Die Prüfung dieser Abweichungen auf ihre mögliche Zufälligkeit hin mit dem ungepaarten t-Test, erbringt für die Herzfrequenzen 180/min, 160/min, 120/min und 100/min eine Ablehnung dieser Hypothese, so daß die Unterschiede als signifikant angesehen werden können. Für die Herzfrequenz 80/min ist die Zahl der Messungen zu klein, um den hier relativ geringen Unterschied als eindeutig ansehen zu können. Bei der Herzfrequenz 140/min verhindert ein als Ausreißer anzusehender Wert in der Chloralose-Gruppe (Versuch 10) die Signifikanz des noch deutlichen Unterschiedes.

Beim Vergleich der übrigen registrierten hämodynamischen Daten ergeben sich zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Narkose sowohl für den arteriellen Mitteldruck als auch für den peripheren Widerstand nur geringe Unterschiede, wobei innerhalb einzelner Herzfrequenzen Abweichungen mal in die eine, mal in die andere Richtung zu verzeichnen sind.

Die als Parameter für die Kontraktilität des Ventrikels gemessene Größe

HF = 180/min

Versuchs-		"atrialer Anteil"		dp/dt max LV		peripherer Widerstand		arterieller	
Nummer		am Schlagvolumen		(mmHg/sec)		(dyn sec cm ⁻⁵ /kg)		Mitteldruck	
H	CH	H	CH	H	CH	H	CH	H	CH
2	5	35	14	1500	2600	76400	58800	61	98
1	10	75	31	1400	1250	99000	96000	104	81
9	7	89	37	1250	2250	55000	99600	69	124
8	6	95	11	1400	1850	190900	35400	146	59
11		47		1350		83100		100	
12		64		1500		55600		97	
13		36		1250		65100		85	
Mittelwert $\bar{x}$		63	23,3	1378	1987	89300	72450	94,6	90,5
$\bar{Sx}$		9,28	6,4	39	290	17941	15413	10,5	13,7
t-Test		$p < 0,001$		$p < 0,001$					

HF = 160/min

1	3	73	12	1350	1650	100500	103700	121	102
4	5	12	16	1900	2500	76900	58200	98	93
9	10	55	27	1250	1300	64500	110000	82	87
8	7	61	34	1000	2000	63100	96600	87	120
11	6	46	19	1300	2100	89900	42900	108	72
12		49		1500		76500		97	
13		36		1000		60400		75	
Mittelwert $\bar{x}$		47,4	20,4	1328	1910	75970	82280	95,4	94,8
$\bar{Sx}$		7,4	4,0	117	204	5641	13347	5,9	8,0
t-Test		$p < 0,005$		$p < 0,001$					

HF = 140/min

1	5	71	14	1200	2500	114000	60000	117	88
9	10	25	60	1550	1700	57300	204300	89	128
8	7	50	30	1100	1750	83000	90700	97	119
11	6	39	9	1300	2100	87000	48400	116	66
12		32		1500		70400		101	
13		25		1000		35600		71	
Mittelwert $\bar{x}$		40,3	28,25	1275	2012	74550	100860	98,5	100,3
$\bar{Sx}$		7,25	11,5	89	185	10977	35619	7,1	14,3
t-Test		$p < 0,20$		$p < 0,001$					

HF = 120/min											
1	5	56	16	1200	2150	113200	55500	123	94		
4	7	17	24	1400	2350	85800	94600	92	97		
8	6	67	13	1600	2100	150600	39100	135	70		
11		38		1200		97400		107			
13		29		1050		39300		73			
Mittelwert $\bar{x}$				41,4	17,4	1290	2200	97260	63060	106	87
S $\bar{x}$				9,0	3,3	95	76	18152	16462	11	8,5
t-Test				$p < 0,02$		$p < 0,001$					
4	3	37	12	950	1700	112800	104500	82	104		
8	5	57	15	1100	2100	115900	60500	94	94		
13	7	17	15	1200	2150	61100	91200	72	87		
	6		15		2250		29700		64		
Mittelwert $\bar{x}$				37	14,3	1083	2050	96600	71470	82,7	87,3
S $\bar{x}$				11,5	0,8	72,6	121	17773	16697	6,4	8,5
t-Test				$p < 0,005$		$p < 0,001$					

HF = 100/min											
4	3	37	12	950	1700	112800	104500	82	104		
8	5	57	15	1100	2100	115900	60500	94	94		
13	7	17	15	1200	2150	61100	91200	72	87		
	6		15		2250		29700		64		
Mittelwert $\bar{x}$				37	14,3	1083	2050	96600	71470	82,7	87,3
S $\bar{x}$				11,5	0,8	72,6	121	17773	16697	6,4	8,5
t-Test				$p < 0,005$		$p < 0,001$					

Tab. 6: Prozentualer Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen bei optimalem AV-Intervall. Aufgliederung nach der verwendeten Narkoseart (H = Halothan, CH = Chloralose-Urethan). Als Parameter zur Kennzeichnung der hämodynamischen Situation sind wiedergegeben: dp/dt max LV, peripherer Widerstand (normiert auf kg Körpergewicht) und arterieller Mitteldruck. Es besteht ein signifikanter Unterschied (t-Test nach STUDENT) zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des prozentualen "atrialen Anteils" und des dp/dt max LV. $S_{\bar{x}} =$ Streuung des Mittelwertes

dp/dt max LV weist dagegen erhebliche Unterschiede zwischen beiden Narkosearten auf. Der Mittelwert von dp/dt max LV in der Halothangruppe ist um ca. 1/3 kleiner als der entsprechende Wert der Chloralosegruppe. Diese Differenz findet sich durchgehend bei allen Herzfrequenzen (Tab. 6).

Aufgrund dieser Berechnungen besteht kein Zweifel, daß verbunden mit einem Abfall von dp/dt max LV die Bedeutung der Vorhofkontraktion für die ventrikuläre Leistung deutlicher bei den Versuchstieren hervortritt, die mit Halothan narkotisiert waren, im Vergleich zu denen, die Chloralose erhalten hatten.

3.3.4. Erhöhung der kardialen Inotropie durch Gabe des β -Sympathikomimetikum Orciprenalin

Bei 5 Hunden wurde, nach Bestimmung der AV-Optima für die jeweiligen Herzfrequenzen, zur Steigerung der Kontraktilität des Herzens Orciprenalin (Alupent^R) in einer Dosis von 0,5-1 $\mu\text{g/kg/min}$ über 15-20 Minuten infundiert. Als Narkotikum war in 3 Versuchen Chloralose-Urethan, und in 2 Versuchen Halothan verwandt worden. Entsprechend der bekannten β_1 -Wirkung des Sympathikomimetikum war ein signifikanter Anstieg der als Kontraktilitätsindikator registrierten maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max LV) zu beobachten. Der durchschnittliche Anstieg betrug ca. 700 mmHg/sec (Tab. 7). Die β_2 -Wirkung des Orciprenalin an den Gefäßen führte zu einer durchschnittlichen Senkung des peripheren Widerstandes um ca. 500 dyn sec cm⁻⁵. Als Folge der gesteigerten Kontraktilität des Herzens und der Erniedrigung des peripheren Widerstandes war ein Anwachsen des Herz-Zeit-Volumens (HZV) um ca. 500 ml/min zu verzeichnen.

Neben diesen bekannten hämodynamischen Wirkungen konnte eine Senkung des atrialen Anteils am Schlagvolumen des Ventrikels durch das Orciprenalin beobachtet werden.

Im Durchschnitt betrug der Beitrag des Vorhofes nach Orciprenalin-Gabe trotz hoher Herzfrequenzen (160 und 180/min) kaum mehr als 10% des Schlagvolumens des Ventrikels mit nur geringer Streuung um diesen Mittelwert. In den Versuchen, die von Beginn an nur einen kleinen "atrialen Beitrag" aufwiesen, war natürlich auch die Wirkung des Orciprenalin auf diesen Beitrag gering. Kam der Vorhofkontraktion jedoch eine erhebliche Bedeutung zu, so wurde diese durch Orciprenalin drastisch gesenkt.

Die statistische Prüfung des geschilderten Einflusses von Orciprenalin auf den atrialen Anteil am Schlagvolumen mit dem gepaarten t-Test ergibt für die Annahme eines nur zufälligen Unterschiedes vor und nach Medikamentengabe eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 10 und 5 Prozent ($0,1 > p > 0,05$) trotz deutlicher Mittelwertdifferenz. Man muß in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß die durch Orciprenalin hervorgerufenen Veränderungen der Vorhofwirkung eine starke Streuung aufwiesen.

Tab. 7

Versuchs- Nummer	Herz-Minuten- Volumen (l)		peripherer Widerstand dyn sec cm ⁻⁵		dp/dt max LV (mmHg/sec)		Anteil des Vorhofes (%SV)	
	Kontrolle	Orciprenalin	Kontrolle	Orciprenalin	Kontrolle	Orciprenalin	Kontrolle	Orciprenalin
3	1,82	3,5	4077	1899	1600	2300	10	8
7	2,72	3,2	2417	2693	1800	3000	22	11
7	2,7	2,82	3112	2952	2200	3250	19	10
6	5,9	5,5	813	798	2400	3100	13	12
6	5,3	5,0	910	854	2400	2800	15	16
9	1,16	2,07	2661	2354	500	1400	75	12
9	1,5	2,14	2554	2163	700	1400	47	6
11	2,0	2,9	2881	1675	1100	1400	21	10
11	3,0	3,2	2234	1835	1200	1400	18	10
Mittelwert $\bar{x}$	2,9	3,37	2410	1914	1544	2228	26,7	10,5
$S\bar{x}$	0,55	0,39	341	246	238	276	7,0	0,9
$S\bar{x}D$	0,22		287		337		7,2	
t-Test	$p < 0,10$		$p < 0,10$		$p < 0,002$		$p < 0,10$	

Tab. 7: Atrialer Anteil am Schlagvolumen der Kammer. Einfluß einer positiv inotropen Substanz (Orciprenalin 0,5-1 µg/kg/min). In jeder Zahlensäule sind links die Kontrollwerte und rechts die entsprechenden Ergebnisse während der Infusion des Sympathikomimetikum aufgetragen. $S\bar{x}$ = Streuung des Mittelwertes; $S\bar{x}D$ = Streuung der mittleren Differenz.

3.3.5. Verminderung der myokardialen Kontraktilität durch Gabe des β -Rezeptorenblockers Propranolol

Bei ebenfalls fünf Hunden wurde der Einfluß des β -Rezeptorenblockers Propranolol (Dociton^R) auf die Bedeutung der Vorhofkontraktion überprüft. Für diese Messungen wurden die Experimente ausgesucht, die als Ausgangswert nur einen geringen atrialen Anteil am Schlagvolumen aufwiesen. In zwei Versuchen (Nr. 6, 7) war der Gabe von Propranolol ca. eine Stunde vorher die Prüfung des Effektes von Orciprenalin vorausgegangen.

Die Wirkung des Propranolol konnte durch einen deutlichen Abfall der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Abnahme betrug 700 mmHg/sec (Tab. 8). Gleichzeitig mit der Verminderung des Kontraktilitätsparameters $dp/dt \max LV$ verringerte sich das Herz-Zeit-Volumen um ca. 600 ml/min, während der periphere Widerstand wahrscheinlich durch die Blockade der β_2 -Rezeptoren an den Gefäßen um ca. 400 dyn sec cm⁻⁵ anstieg. Der arterielle Mitteldruck blieb dabei in etwa konstant. Der Vorhofanteil am Schlagvolumen erhöhte sich durch die Behandlung mit Propranolol leicht von durchschnittlich 15% auf 23%. Dieser nur geringe Anstieg erwies sich jedoch im gepaarten t-Test als statistisch signifikant ($0,025 > p > 0,02$).

3.3.6. Anhebung der Vorlast des Herzens durch schnelle Volumen-Zufuhr

Durch eine schnelle Infusion von ca. 300 ml physiologischer Salzlösungen, Dextran-Lösungen, oder in einem Fall auch von homologem Blut, wurde die Vorlast des Herzens 15 mal bei 8 Versuchstieren erhöht. Die Bedeutung der Vorhofkontraktion wurde bei verschiedenen Herzfrequenzen und jeweils optimalem atrio-ventrikulärem Intervall vor und nach der Volumengabe untersucht (Tab. 9). Als Maßstab

Tab. 8

Versuchs- Nummer	Herz-Minuten- Volumen (l)		periph. Widerstand dyn sec cm ⁻⁵		dp/dt max LV (mmHg/sec)		Anteil des Vorhofes (%SV)	
	Kontrolle	Propranolol	Kontrolle	Propranolol	Kontrolle	Propranolol	Kontrolle	Propranolol
5	3,5	2,93	2130	2426	2750	1700	13	17
5	3,39	2,95	2098	2378	2500	1700	15	15
7	3,72	2,89	1843	1841	2375	1750	17	35
7	3,11	2,36	2234	2817	2500	1600	11	20
6	4,74	4,4	806	972	3500	1875	10	11
6	4,44	4,52	1005	1053	3250	2250	12	10
12	3,79	1,80	1452	2306	1500	500	11	33
13	1,96	1,72	2411	2505	1000	800	30	39
Mittelwert	3,58	2,97	1748	2161	2421	1521	14,8	22,5
S $\bar{x}$	0,30	0,37	210	260	294	204	2,3	4,1
S $\bar{x}_D$	0,18		107		66		2,7	
t-Test								
Paar-Analyse	p < 0,02		p < 0,02		p < 0,005		p < 0,025	

Tab. 8: Atrialer Anteil am Schlagvolumen der Kammer. Einfluß der negativ inotropen Substanz Propranolol in einer Dosis von 0,16 mg/kg. In jeder Zahlsäule findet sich links der Kontrollwert und rechts die entsprechende Bestimmung nach Gabe des kardio-vaskulär aktiven Pharmakon. S $\bar{x}$ = Streuung des Mittelwertes; S $\bar{x}_D$ = Streuung der mittleren Differenz.

für den Anstieg der Vorlast galt uns der Mitteldruck im linken Vorhof. Er stieg im Durchschnitt um 2,5 mmHg von 5,5 auf 8 mmHg an. Mit dem Druckanstieg im linken Vorhof ging eine vergleichbare Anhebung des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel einher. Als Folge der stärkeren Vordehnung des Ventrikelmyokards kam es nach dem Frank-Starling-Gesetz zu einer Vergrößerung der Auswurfleistung der Kammer. Da die Herzfrequenz konstant gehalten wurde, ist die deutliche Zunahme des Herz-Minuten-Volumens um etwa 700 ml allein auf den Anstieg des Schlagvolumens zurückzuführen. Diese Zunahme des geförderten Blutvolumens war etwas begünstigt durch einen leichten Abfall des peripheren Widerstandes, der wiederum auf eine reflektorische Weiterstellung der Blutgefäße nach Zunahme des Herz-Zeit-Volumens zurückgeführt werden dürfte.

Die gemessenen Parameter belegen, daß sich die nach schneller Volumenzufuhr zu erwartenden Kreislaufveränderungen eingestellt hatten. Diese Kreislaufumstellung beeinflusste jedoch kaum die Bedeutung der Vorhofkontraktion für das Schlagvolumen der Kammer. Als Bilanz finden wir nach Volumenzufuhr eine statistisch nicht signifikante geringe Abnahme des atrialen Beitrages.

3.3.7. Anhebung der Nachlast des Herzens durch Angiotensin-Infusion

In einem Versuch (Nr. 13) wurde der Einfluß der Nachlast des Herzens auf die Bedeutung der Vorhofkontraktion für die Förderleistung des linken Ventrikels untersucht. Die Veränderung der Nachlast erfolgte durch die Infusion von Angiotensin (Hypertensin^R) in einer steigenden Dosierung von 8 µg/min bis 20 µg/min. Wie beabsichtigt, kam es zu einem deutlichen Anstieg des arteriellen Mitteldruckes. Das Herz-Minuten-Volumen sank anfangs, normalisierte sich im Verlauf der Infusion jedoch wieder, so daß sich ein Anstieg des peripheren Widerstandes synchron zum arteriellen Mitteldruck errechnet (Tab. 10).

Versuchs- Nummer	Herz-Minuten- Volumen (l)		peripherer Widerstand (dyn sec cm ⁻⁵)		dp/dt max (mmHg/sec)		links-atria- ler Mittel- druck (mmHg)		Anteil des Vorhofes" (%SV)	
	vor Infusion	nach Infusion	vor Infusion	nach Infusion	vor Infusion	nach Infusion	vor Infusion	nach Infusion	vor Infusion	nach Infusion
10	1,64	1,96	3894	3756	1250	1375	8,0	9,0	25	29
7	2,95	3,69	3176	2426	2200	2250	4,8	6,4	33	28
7	2,12	3,48	2896	2306	2000	2875	3,2	4,6	12	12
6	3,45	4,14	1412	1293	1875	2200	7,8	8,5	22	11
9	1,99	2,25	2322	2262	850	1050	9,2	10,0	49	36
9	1,28	2,13	3176	2394	1100	1550	3,5	6,5	7	7
9	1,47	2,11	2928	2418	1150	1400	3,6	7,0	12	18
8	1,36	1,68	4397	4038	850	1000	7,1	9,7	46	37
11	1,91	3,45	3008	2450	950	1650	7,2	9,3	17	17
11	2,95	3,99	1891	1500	1250	1450	7,5	8,7	8	8
12	2,60	3,16	3128	2705	1600	1700	5,5	6,8	41	43
13	2,42	2,67	2282	2330	1100	1050	4,2	8,5	20	18
13	2,40	2,88	2394	2274	1000	1050	4,0	8,5	20	23
13	2,29	2,94	2442	2194	950	1000	4,0	8,7	15	14
13	2,25	2,91	2410	2194	1000	1100	4,4	8,2	15	13
Mittelwert	2,20	2,90	2777	2434	1275	1513	5,5	8,0	22,7	20,9
S $\bar{x}$	0,16	0,20	194	180	112	143	0,5	0,4	3,5	2,9
t-Test	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,25	

Tab. 9: Atrialer Anteil am Schlagvolumen der Kammer. Einfluß einer gezielten Erhöhung der Vorlast des Herzens durch schnelle Volumenzufuhr (Infusion von ca. 300 ml isotonischer Salz- oder Dextranslösungen und einmal von homologem Fremdblut). In jeder Spalte findet sich links der Kontrollwert und rechts die gleiche Messung nach Infusion. Trotz eindeutiger Erhöhung der Vorlast hat sich der atriale Beitrag zur Förderleistung der Kammer nicht signifikant geändert. $S \bar{x}$ = Streuung des Mittelwertes; $S \bar{x}$ = Streuung der mittleren Differenz.

Der atriale Anteil am Schlagvolumen wurde für die Herzfrequenzen 120, 140, 160 und 180/min vor Beginn der Infusion, auf jeder Stufe der Angiotensin-Gabe und nach Absetzen des Medikamentes gemessen. Trägt man für jede Herzfrequenz den gemessenen Anteil des Vorhofes gegen den peripheren Widerstand auf, so zeigt sich eine lineare Beziehung dieser beiden Größen, wobei das Anwachsen des peripheren Widerstandes eine Zunahme der Bedeutung der atrialen Kontraktion zur Folge hat (Abb. 13). Betrachtet man die für die jeweilige Herzfrequenz errechneten Regressionsgeraden, so fällt auf, daß mit höher werdender Herzschlagfolge eine deutliche Zunahme der Steigung der Regressionsgeraden einhergeht.

Bei Korrelationskoeffizienten von 0,69 - 0,83 ergeben sich p-Werte $< 0,01$. Eine Ausnahme bildet die Herzfrequenz 120/min mit einem $p < 0,05$. Der Zusammenhang zwischen dem peripheren Widerstand und der Bedeutung des Vorhofes für das Schlagvolumen ist folglich als statistisch signifikant anzusehen.

Tab. 10:

Angiotensin Infusion	arterieller Mitteldruck (mmHg)	Herz-Minuten-Volumen (l)	peripherer Widerstand (dyn sec cm ⁻⁵)	atrialer Anteil am Schlagvolumen (%)
vor	78 73 72 71	2,83 2,83 2,88 2,91	2199 2058 1995 1947	17 14 14 17
Beginn	75 72 73 72	2,74 2,8 2,91 2,84	2184 2052 2002 2023	15 16 13 14
8 µg/min	80 87 81 77	2,35 2,6 2,62 2,62	2717 2670 2467 2345	18 20 12 28
	82 89 78 77	2,37 2,57 2,59 2,62	2761 2763 2403 2345	17 20 12 17
12 µg/min	94 103 96 95	3,13 2,94 2,94 2,91	2397 2795 2606 2605	21 28 23 24
	90 105 99 97	2,74 2,91 2,91 2,91	2621 2742 2713 2660	22 24 22 34
	107 103 96	2,83 3,1 2,84	3017 2651 2697	22 28 33
20 µg/min	106 115 104	2,81 3,25 2,76	3010 2823 3007	25 21 26
	105 115 100	2,81 2,97 2,84	2982 3090 2850	24 24 31
	115 117	2,46 2,75	3726 3391	26 31
	115 116	2,57 2,75	3567 3366	27 28
nach	62 59 57 56	2,42 2,4 2,39 2,29	2040 1961 1903 1951	19 18 15 14
Absetzen	63 60 55 56	2,45 2,4 2,29 2,25	2052 1995 1917 1979	17 21 16 15
	120 140 160 180	120 140 160 180	120 140 160 180	120 140 160 180
	Herzfrequenz/min	Herzfrequenz	Herzfrequenz	Herzfrequenz

Tab. 10: Prozentualer atrialer Anteil am Schlagvolumen des Ventrikels.
Abhängigkeit von der Nachlast des Herzens. Versuch 13; Angiotensin-Infusion.
Weitere Erklärungen: siehe Abb. 13

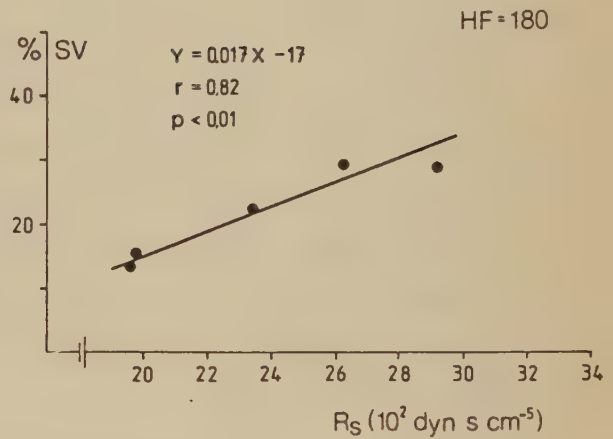
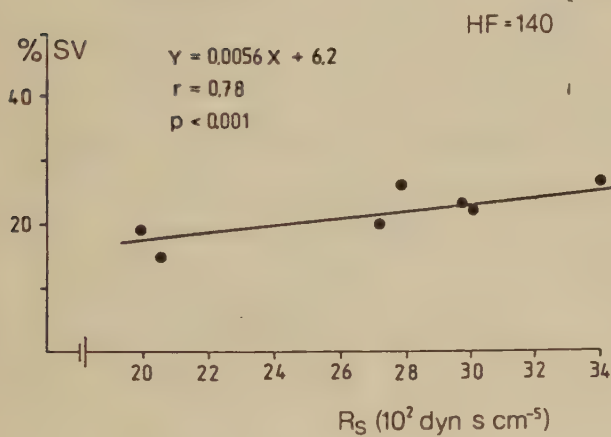
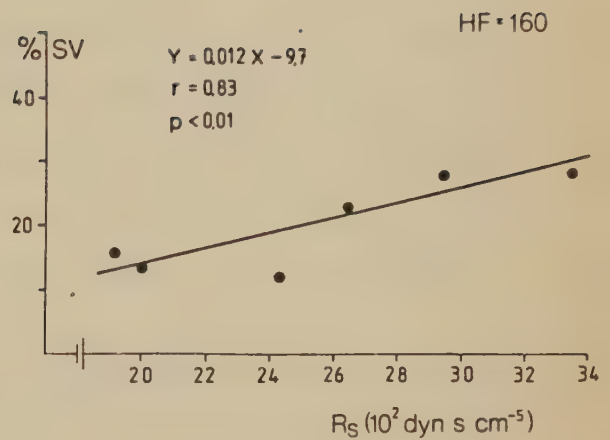
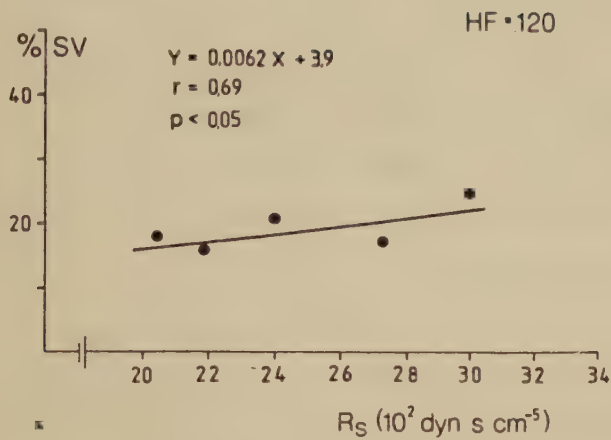


Abb. 13: Prozentualer Beitrag des Vorhofes zum linksventrikulären Schlagvolumen in Abhängigkeit vom peripheren Widerstand bei optimalem AV-Intervall (Versuch 13). Der periphere Widerstand wurde durch Angiotensin-Infusion (8-20 $\mu\text{g}/\text{min}$) verändert. Getrennte Darstellung für die Herzfrequenz von 120-180/min.

3.4. Statistische Analyse der ungezielten hämodynamischen Veränderungen in ihrer Bedeutung für den Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen der Kammer

Bisher ist der Einfluß von gezielten Veränderungen einzelner Parameter auf den Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen untersucht worden.

Hierbei haben sich folgende Größen als besonders wichtig erwiesen:

AV-Intervall, Herzfrequenz, Kontraktilität des Ventrikels und Nachlast der Kammer. Wenn die Bedeutung der Vorhofkontraktion tatsächlich im wesentlichen durch diese vier Größen festgelegt wäre, müßte es möglich sein, bei richtiger Gewichtung dieser Faktoren, den atrialen Anteil am Schlagvolumen zu errechnen und vorherzusagen.

Um diese Annahme zu überprüfen, haben wir die in den 13 Versuchen erhobenen, frei variierenden hämodynamischen Daten einer "multiplen Regressions-Analyse" unterworfen. Die Größe "AV Intervall", deren entscheidender Einfluß entsprechend den ermittelten atrialen Wirkungskurven (Abb. 6, 7 und 8) auf der Hand lag, wurde zur Verringerung des arbeitstechnischen Aufwandes aus der Analyse als Variable eliminiert. Dies geschah, indem zur Rechnung nur die bei optimalem AV-Abstand gemessenen Werte des atrialen Anteils am Schlagvolumen Verwendung fanden. Als Größe für die Nachbelastung des Herzens wurde der periphere Widerstand eingesetzt, in den neben dem Aortendruck auch das entsprechende Herz-Zeit-Volumen eingeht. Als Indikator für die linksventrikuläre Kontraktilität galt $dp/dt \text{ max. LV}$.

Aufgrund der Berechnungen ergeben sich für die einzelnen Parameter folgende partielle Korrelationen: Herzfrequenz: $r = 0,42$;

peripherer Widerstand: $r = 0,49$; $dp/dt \text{ max LV}$: $r = 0,52$.

Als multipler Korrelationskoeffizient errechnet sich ein $r = 0,80$.

Für die Berechnung des atrialen Beitrages aus diesen Größen leitete sich folgende Gleichung ab:

$$Y = 0,0003 W + 0,319 X - 0,019 Z$$

Y = atrialer Anteil am Schlagvolumen; W = peripherer Widerstand;

X = Herzfrequenz; Z = $dp/dt \text{ max LV}$

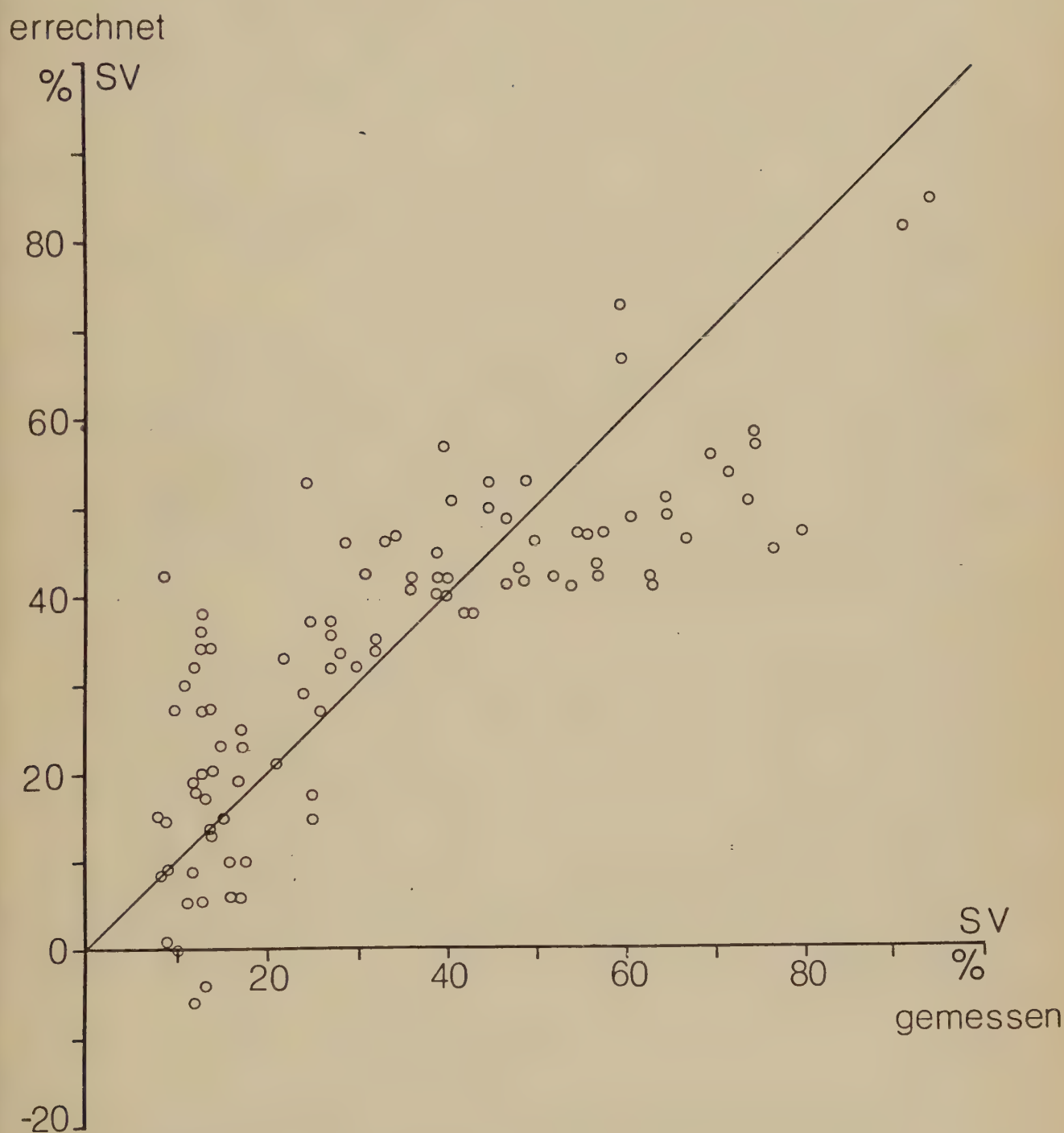


Abb. 14: Schätzung des atrialen Anteils am Schlagvolumen (% SV) aus den Größen dp/dt max LV, Herzfrequenz und peripherer Widerstand für alle Versuche bei optimalem AV-Intervall. Gegenüberstellung der errechneten zu den gemessenen Werten. Es findet sich eine befriedigende Obereinstimmung. Der multiple Korrelationskoeffizient für die drei Parameter beträgt $r = 0,8$.

Trägt man in einem Koordinatenkreuz die aufgrund der obigen Gleichung ermittelten Werte gegen die tatsächlichen Meßdaten auf (Abb. 14), so erkennt man grundsätzlich eine gute Übereinstimmung zwischen den errechneten und den beobachteten Punkten, obwohl einzelne Werte erhebliche Abweichungen aufweisen.

Versucht man als zusätzlichen Parameter den atrialen Mitteldruck stellvertretend für die Vorlast des Herzens einzuführen, so ergibt sich nur eine geringe Besserung des Bildes.

Geht man für einen zweiten rechnerischen Schritt von der Annahme aus, daß das Verhalten der einzelnen Versuchstiere im Hinblick auf die Abhängigkeit des atrialen Anteils am Schlagvolumen von der Herzschlagfolge, der Kontraktilität und der Nachlast grundsätzlich sehr ähnlich ist, sie sich aber nur auf verschiedenem Niveau bewegen, so ist die Anwendung einer "multiplen Regressionsanalyse mit individuellen Achsenabschnitten" angezeigt.

In 3 Versuchen (Nr. 2, 3, 10) war eine Normierung der Achsenabschnitte wegen der geringen Zahl von Meßpunkten nicht sinnvoll. Deshalb wurden sie bei der Berechnung nicht berücksichtigt. Um den möglichen rechnerischen Einfluß durch Verwendung von Prozentzahlen auszuschließen, wurde diese Analyse mit den absoluten Werten, gemessen in ml/kg Körpergewicht, durchgeführt. Wie die Abb. 15 zeigt, ergibt sich jetzt eine deutlich bessere Übereinstimmung der errechneten mit den entsprechenden gemessenen Werten und ein Anwachsen des multiplen Korrelationskoeffizienten auf $r = 0,91$.

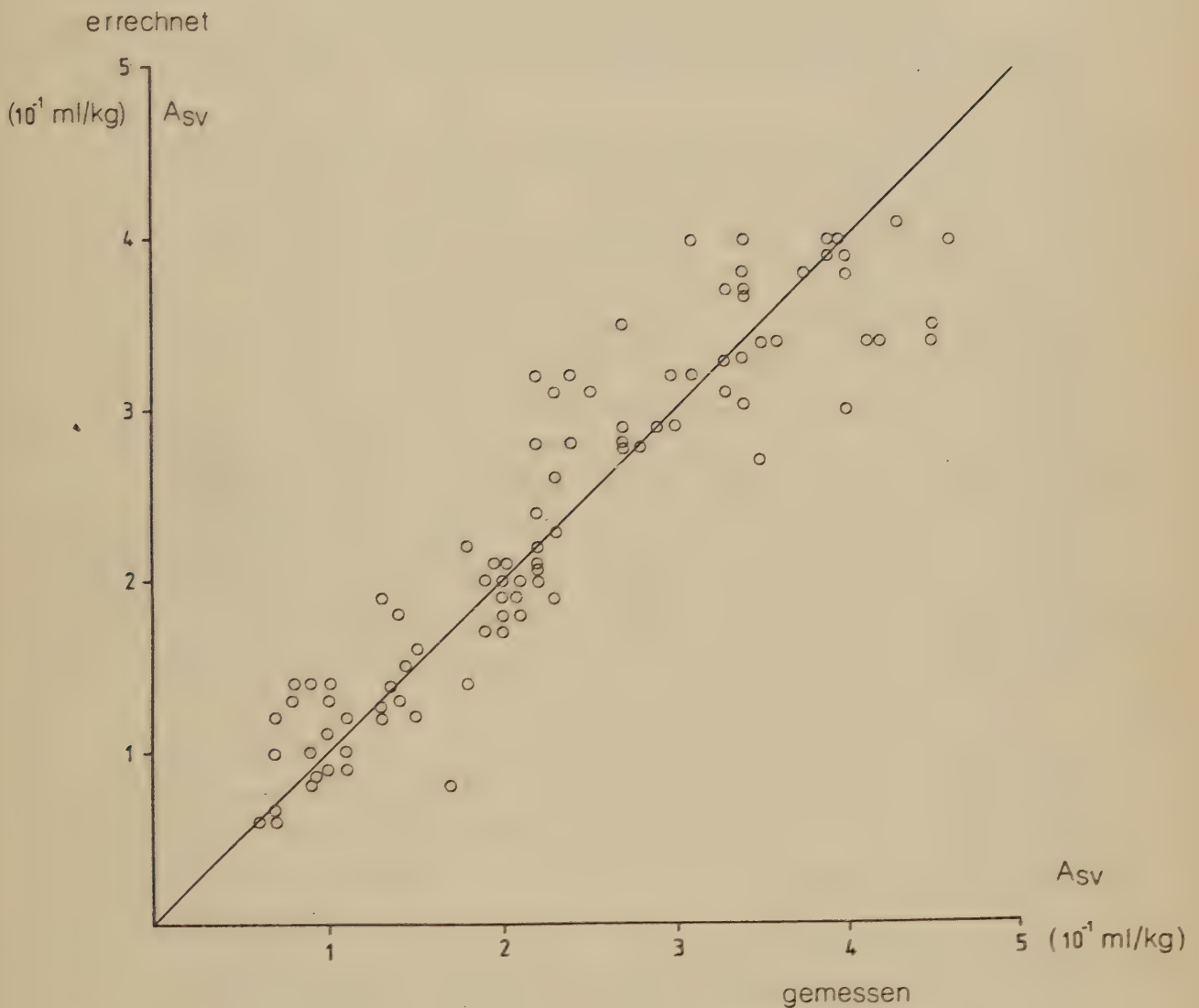


Abb. 15: Schätzung des atrialen Anteils (ASV in ml/kg Körpergewicht) am linksventrikulären Schlagvolumen mit Hilfe der Größen $dp/dt_{max LV}$, Herzfrequenz und peripherer Widerstand. Zur besseren Anpassung der errechneten an die gemessenen Werte wurden die Berechnungen unter Normierung der individuellen Achsenabschnitte durchgeführt. Wegen der geringen Zahl der Meßpunkte war dies für die Versuche 2, 3, 10 nicht möglich. Für die 10 verbleibenden Versuche ergibt sich eine deutlich geringere Streuung um die Identitätslinie. Der multiple Korrelationskoeffizient beträgt jetzt $r = 0,91$ (nähere Erläuterungen siehe Text !)

3.5. Die mechanische Systolendauer als Parameter zur Abschätzung der Bedeutung der atrialen Kontraktion

Sowohl von der Kontraktilität des Myokards als auch von der Nachbelastung des Herzens wissen wir, daß Veränderungen dieser Parameter, die eine Zunahme des Vorhofanteils verursachen, gleichsinnig zu einer Verlängerung der mechanischen Systolendauer führen. So nahm zum Beispiel die Systolendauer im Versuch 7 nach Gabe von Propranolol bei einer Herzfrequenz von 180/min um 40 msec (von 180 auf 220 msec) zu. Umgekehrt verringerte im Versuch 11 Orciprenalin die Systolendauer bei einer Herzfrequenz von 160/min um 35 msec von 235 auf 200 msec. Die Erhöhung des peripheren Widerstandes in Versuch 13 führte zu einer Verlängerung der mechanischen Systolenzeit um 10-20 msec. Aufgrund dieser und ähnlicher Beobachtungen haben wir den möglichen Zusammenhang zwischen Länge der ventrikulären Systole und dem atrialen Anteil am Schlagvolumen näher untersucht.

Es erfolgte zuerst eine Gruppierung der in den Versuchen gemessenen Systolenzeiten in 3 bzw. 2 Bereiche für jede Herzfrequenz. Anschließend wurde, wie in Teil 3.3.1. beschrieben, der "atriale Anteil" gegen die über den ganzen Herzzyklus variierte AV-Zeit aufgetragen. Im Unterschied zu den Abbildungen 6,7 und 8 verwendete man jedoch nicht die Meßwerte aus einem Versuch, sondern trug von allen Experimenten die Daten auf, die dem jeweiligen Bereich der Systolenlänge entsprachen. Die so entstandenen Kurven (Abb. 16 und 17) zeigen eindeutig, daß für alle Herzfrequenzen der atriale Anteil am Schlagvolumen um so größer ist, je mehr Zeit die mechanische Systole in Anspruch nimmt.

Die Systolendauer ist annäherungsweise durch Anfertigung eines Phonokardiogrammes leicht zu messen. Deshalb wurde die Frage, ob sie die beiden invasiv gewonnenen Größen dp/dt max LV und peripherer Widerstand bei der Abschätzung des atrialen Anteiles am Schlagvolumen

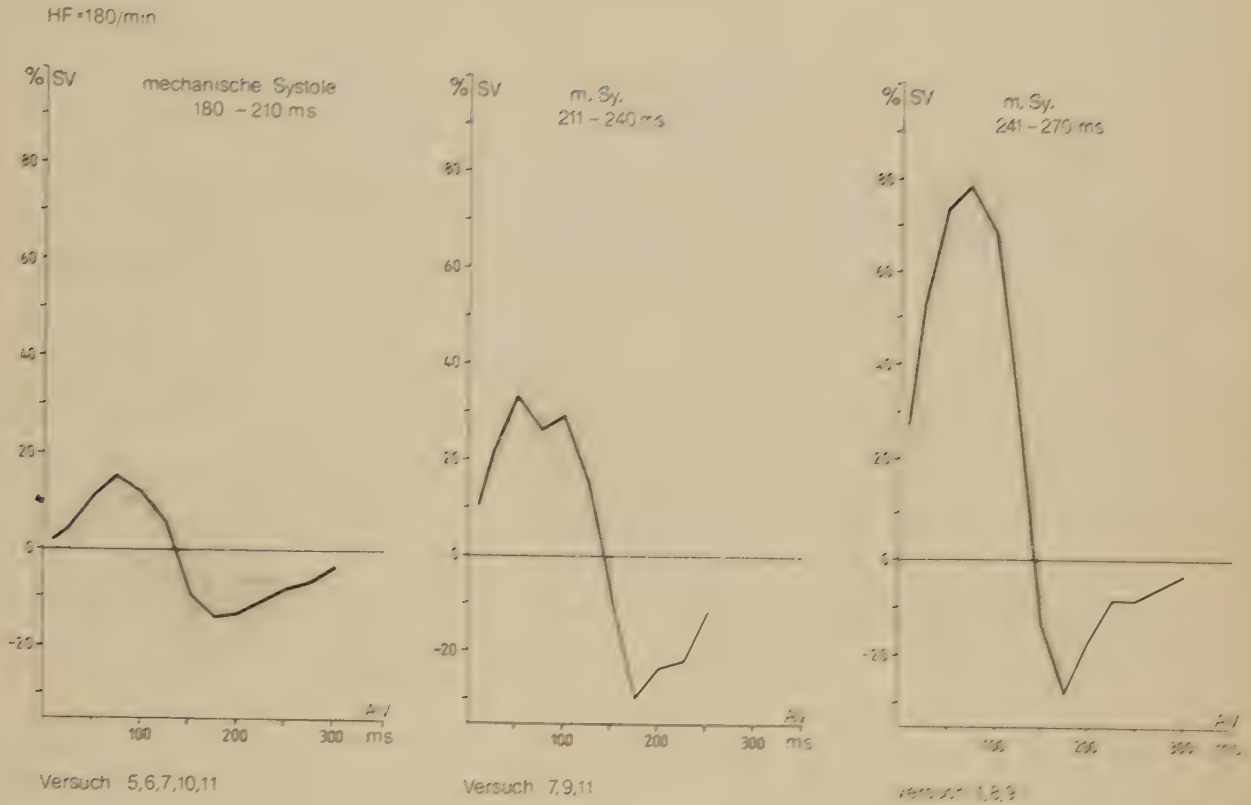


Abb. 16

Abb. 16, 17: Darstellung der Beziehung zwischen mechanischer Systolendauer und atrialem Beitrag zum Schlagvolumen.

Die in den Versuchen gemessenen Systolenzeiten wurden für die Herzfrequenzen von 80-180/min in 3 bzw. 2 Bereiche gruppiert. Wie in den Abbildungen 6, 7 und 8 ist der "atriale Anteil" in Abhängigkeit vom AV-Intervall aufgetragen. Verwendet wurden hierfür aus allen Versuchen die Meßwerte, die dem jeweiligen Bereich der Systolendauer entsprachen. In das Koordinatensystem sind die Mittelwerte sowie der Bereich der einfachen Standardabweichungen eingetragen.

Der Vergleich der Kurven gleicher Herzfrequenz und verschiedener Systolendauer belegt, daß der atriale Beitrag gleichsinnig mit der Systolendauer steigt. Diese Art der Darstellung zeigt zudem übersichtlich die ausgeprägte Beeinflussung des atrialen Beitrages durch das AV-Intervall und die Herzfrequenz.

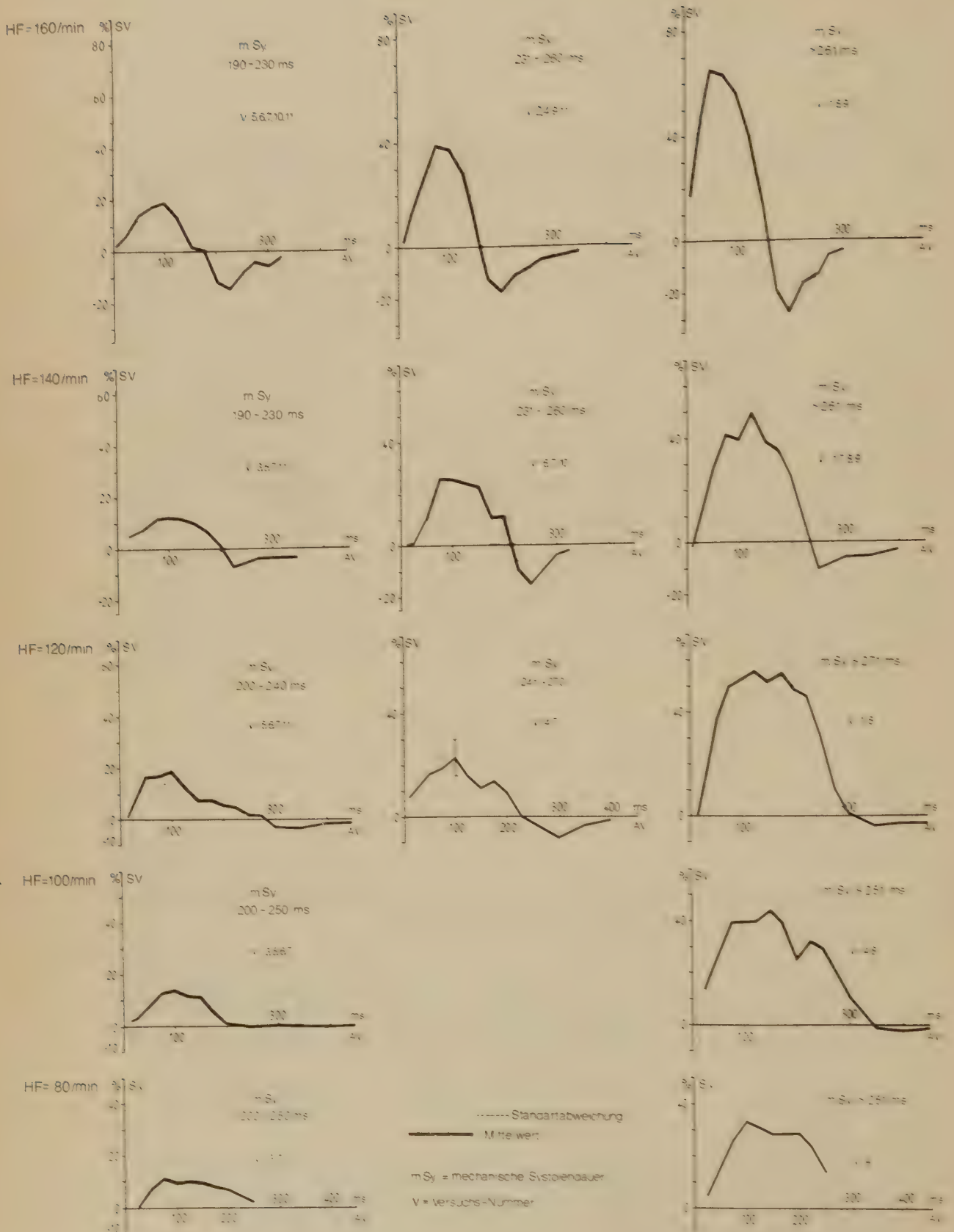


Abb. 17

ersetzen kann, mit Hilfe der stufenweise durchgeführten "multiplen Regressionsanalyse" überprüft. Hierzu führten wir die Systolendauer an zweiter Stelle nach der Herzfrequenz in die Berechnungen ein. Dadurch fiel die Verbesserung der Anpassung der errechneten an die gemessenen Werte durch die Hinzunahme von dp/dt max LV im Vergleich zu Rechnungen ohne Systolendauer deutlich geringer aus. Dieser Zusammenhang ist zahlenmäßig gut am Absinken des "F-Wertes" für dp/dt max LV von 36 auf 8 zu erkennen. Die Analyse zeigt, daß die Systolendauer offensichtlich in einer Beziehung zum atrialen Anteil am Schlagvolumen steht, die der von dp/dt max LV qualitativ und quantitativ sehr ähnlich ist. Auch der "F-Wert" für den peripheren Widerstand wird durch die Einführung der Systolendauer in die Rechnung vermindert, allerdings sinkt er nur von 30 auf 20.

4. Diskussion

4.1. Methodik

Um die Bedeutung der atrialen Kontraktion für die Förderleistung des Herzens abschätzen zu können, ist es erforderlich, diese Kontraktion gegebenenfalls verhindern, oder so im Herzzyklus verschieben zu können, daß ihr Beitrag zum Schlagvolumen Null wird. Eine solche Steuerung des Vorhofes ist durch einfache elektrische Stimulation in gewissen Grenzen ohne Probleme möglich. Besteht jedoch die Absicht, die Vorhofkontraktion über den ganzen Herzzyklus zu verschieben, droht bei langsamer Herzschlagfolge und langem atrio-ventrikulären Intervall eine spontane, vorzeitige, atriale Depolarisation. Es ist dann eine Unterbrechung der atrio-ventrikulären (AV) Erregungsüberleitung im AV-Knoten und eine Ausschaltung des Sinusknotens erforderlich.

Die Unterbrechung der AV-Überleitung in der von STARZEL et al. (84) angegebenen und nach WILLIAMS et al. (98) modifizierten Form gelang in der Regel ohne Schwierigkeiten. Die Depression der atrialen Spontandepolarisation durch Ausschaltung des Sinusknotens mit Formalininjektion war dagegen in einigen Versuchen nur unzureichend, so daß die Vorhofkontraktion bei langsamer Herzschlagfolge nicht, wie beabsichtigt, beliebig im Herzzyklus verschoben werden konnte. Dies führte bei der Herzfrequenz 80/min zu einer solchen Reduktion der vorhandenen Daten, daß ein Teil der Folgerungen aus den Versuchen sich nur auf die Ergebnisse des Herzfrequenzbereiches von 100-180/min stützen kann.

Gelingt die Ausschaltung der atrialen Systole, so kann durch einen Vergleich der intrakardialen Drucke und der Schlagvolumina vor und nach Ausbleiben der Vorhofaktion eine genaue Quantifizierung des atrialen Beitrages zur Förderleistung des Herzens erreicht werden.

Aus Arbeiten von SNYDER et al. (83), KOSOWSKY et al. (50), CARLETON et al. (21) und anderen ist bekannt, daß die Minderung des Schlagvolumens des Ventrikels unmittelbar nach dem Entzug der

Vorhofkontraktion wesentlich größer ist, als einige Minuten danach, wenn sich nach Gegenregulationen des Herz-Kreislaufsystems ein neues Gleichgewicht eingestellt hat. Nach Beobachtungen von SKINNER et al. (20) und MITCHELL et al. (60) ist ein Kompensationsmechanismus der Anstieg des atrialen Mitteldruckes, der zu einer verbesserten diastolischen Füllung der Kammer führt. Als zweiter Ausgleichsvorgang steht eine Steigerung der Inotropie des Herzens durch vermehrte Katecholaminausschüttung zur Verfügung, wie sie KOSOWSKY (50) in seinen Versuchen eindrucksvoll nachgewiesen hat. Diese Kompensationsvorgänge bewirken, daß trotz des Verlustes der Vorhofkontraktion in der Regel die Förderung eines annähernd normalen Herz-Zeit-Volumens erhalten bleibt.

Steht im Vordergrund einer Untersuchung die Frage, wie stark das Fehlen der Vorhofaktion das Herz-Kreislauf-System eines bestimmten Individuums beeinträchtigt, so ist es sicher sinnvoll, die Herzleistung im "steady state" nach Wirksamwerden der Regulationsmechanismen zu messen, um sie dann mit dem Ausgangswert zu vergleichen. Aus dieser Fragestellung heraus, aber auch besonders aus Gründen der Einfachheit einer solchen Versuchsanordnung, sind viele Untersuchungen an Patienten (CAPLETON et al. (21), SAMET et al. (71), FRIESEN et al. (28)) im Prinzip auf diese Weise durchgeführt worden.

Stellen wir jedoch wie in der vorliegenden Arbeit die Frage, wie groß die Wirkung des Vorhofes unter einer Vielfalt jeweils klar definierter Kreislaufverhältnisse ist, so gibt nur der Vergleich des unmittelbar nach dem Ausfall der atrialen Kontraktion gemessenen Schlagvolumens mit dem Kontrollwert die gesuchte Antwort. Andernfalls wäre eine komplizierte Versuchsanordnung mit Ausschalten nervaler Regulationen und künstlicher Stabilisierung mehrerer Kreislaufparameter notwendig. Die von uns angewandte Methode der einmaligen atrialen Asystolie erfüllt diese Bedingungen mit einem relativ geringen experimentell-chirurgischen Aufwand.

Es liegt in der Natur dieses Meßansatzes, des plötzlich induzierten Vorhofstillstandes, daß die Bedeutung der atrialen Systole im Vergleich zu Befunden mit voll wirksamer Gegenregulation isoliert und somit wie unter einer Lupe vergrößert erscheint. So wurden in unseren Untersuchungen mehrfach Verminderungen des ventrikulären Schlagvolumens

nach Ausbleiben der atrialen Systole um 80% gemessen, vereinzelt kam es sogar zu frustranen Kammeraktionen. Selbstverständlich war das Herz bei längerem Ausbleiben der Vorhofkontraktion auch unter diesen Bedingungen in der Lage, ein ausreichendes Minuten-Volumen zu fördern. Die Herausstellung der Vorhofwirkung hat für unsere Fragestellung, welche Faktoren den atrialen Anteil am Schlagvolumen beeinflussen, den großen Vorteil, daß auch solche Parameter erkannt werden konnten, denen nur ein kleinerer Einfluß zukommt.

4.2. Bedingungen, welche die Bedeutung der Vorhofkontraktion für das Schlagvolumen der Kammer wesentlich bestimmen.

4.2.1. Atrio-ventrikuläres Intervall

Bei intaktem Herzen ist die Vorhofkontraktion so im Herzzyklus plazierte, daß durch sie nach Abschluß der passiven Füllungsphase des Ventrikels, eine zusätzliche Menge Blut aktiv in die Kammer befördert wird. Eine künstliche Veränderung dieser Lage der Vorhofsystole ist nur über einen kleinen Bereich möglich, ohne daß die Wirkung der atrialen Kontraktion darunter leidet. Dieser optimale Bereich für die Vorhofaktion liegt aufgrund unserer Messungen, die gut mit denen von SKINNER et al. (80), MITCHELL et al. (61), BOURGEOIS et al. (10) und KOSOWSKY et al. (50) übereinstimmen, zwischen 75 und 120 msec vor der Kammerdepolarisation und entspricht in etwa der normalerweise bei einem gesunden Hund zu beobachtenden Variation der PQ-Zeit.

Die Lage des Optimums in diesem Bereich von 75-120 msec ist aufgrund unserer Befunde statistisch signifikant von der Herzfrequenz abhängig, und zwar in der Form, daß eine Zunahme der Herzschlagfolge einer

Verringerung des optimalen Abstandes zwischen Vorhof- und Kammererregung entspricht. Es ist wahrscheinlich, daß der Grad dieser Abhängigkeit durch unsere Versuchsanordnung unterschätzt wird, weil die Tachycardie durch elektrische Stimulation und nicht, wie normalerweise bei einem intakten Herz-Kreislauf-System, durch einen erhöhten Sympathikotonus und eine vermehrte Katecholaminausschüttung herbeigeführt wurde. Die Katecholamine hätten ihrerseits zu einem Anstieg der atrialen Kontraktilität geführt (BLINKS (9)), und dadurch eine zeitgerechte aktive Entleerung des Vorhofes auch bei sehr kurzem AV-Intervall ermöglicht. Die Verkürzung der optimalen PQ-Zeit bei Frequenzerhöhung durch elektrische Stimulation ist dagegen im wesentlichen auf eine durch starke Abnahme der Diastolendauer hervorgerufene einseitige Vershmälerung der Optimumkurve zurückzuführen (Abb. 6, 7 und 8). Eine Zunahme der atrialen Kontraktilität durch die Erhöhung der Reizfrequenz (Bowditch-Effekt), dürfte ebenfalls zur Verkürzung des optimalen AV-Intervalls bei Anstieg der Herzfrequenz beitragen.

Auch beim Menschen ist ein optimales AV-Intervall von mehreren Autoren festgestellt worden (BACHOUR et al. (2), BASHOUR et al. (3), CARLETON et al. (20) und JUST et al. (47)). Es fällt dabei auf, daß dieser Bereich zu deutlich längeren PQ-Zeiten (130-300 msec) verschoben ist und eine größere Schwankungsbreite aufweist. Dieser auffallende Unterschied dürfte unserer Meinung nach nur zu einem kleineren Teil als artspezifische Differenz anzusehen sein, denn die untersuchte Probandenpopulation bestand in erster Linie aus älteren Menschen mit zum Teil schwerwiegenden kardialen Erkrankungen und langsamer Grundherzfrequenz. Eine Abhängigkeit des optimalen Abstandes zwischen Vorhof- und Kammerkontraktion von der Herzfrequenz konnten CARLETON et al. auch beim Menschen nachweisen. Der Grad dieser Abhängigkeit, wiedergegeben durch die Regressionsgerade auf seiner Originalabbildung, erscheint dabei deutlich größer als bei unseren Beobachtungen (Abb. 9a). Die Annahme eines optimalen AV-Intervalles, bei dem die so plazierte Vorhofkontraktion die rasche Füllungsphase des Ventrikels nur bei niedriger Herzfrequenz mit

entsprechend langer Diastolendauer nicht beeinträchtigt, könnte die ausgeprägte Verkürzung des optimalen Abstandes bei Frequenzerhöhung erklären.

Neben dem Maximum weisen die durch Änderung des Abstandes zwischen atrialer und ventrikulärer Stimulation erhaltenen Kurven (Abb. 6,7 und 8) auch ein eindeutiges Minimum auf. Dieses Minimum liegt in der Regel deutlich unterhalb von Null, bezogen auf die Y-Achse, auf der die atriale Wirkung aufgetragen ist. Das heißt, die so platzierte Vorhofaktion führt zu einer Verminderung des ventrikulären Schlagvolumens.

Die zeitliche Zuordnung der Vorhofsystole, die diesem Minimum entspricht, zum Ablauf der mechanischen Aktionen der Herzkammer zeigt interindividuell und für die verschiedenen Herzfrequenzen nur eine geringe Variation (Tab. 4). Die Vorhofkontraktion beginnt ca. 60 msec vor Ende der Kammersystole und endet unmittelbar (ca. 5 msec) nach Öffnung der Mitralklappe. Aus dieser zeitlichen Beziehung von Vorhof- und Kammerkontraktion leitet sich direkt die Erklärung für die Verkleinerung des ventrikulären Schlagvolumens durch die Vorhofsystole ab. Das Atrium kontrahiert sich gegen die geschlossene AV-Klappe, so daß eine aktive Füllung des Ventrikels nicht möglich ist.

Darüber hinaus wird durch die hierbei auftretende erhebliche intra-atriale Drucksteigerung Blut rückwärts vom Vorhof in die Venen gepumpt (LITTLE et al. (57)), und somit die Funktion des Vorhofes als Reservoir für das während der Kammersystole zurückströmende Blut erheblich beeinträchtigt.

Die fehlende Förderung von Blut und die Behinderung der Reservoirfunktion sind natürlich Folgen jeder gleichzeitigen Aktion von Vorhof und Kammer. Die zeitliche Lage des Minimums der atrialen Wirkungskurve am Ende der mechanischen Systole der Kammer ist begründet durch die dabei maximale Verkürzung der Zeit, die zum Ausgleich der behinderten Reservoirfunktion verbleibt. Daß eine folgende lange Diastole eine solche Kompensation ermöglicht, ist aus dem bei langsamer Herzschlagfolge (80-100/min) nur seltenen Absinken des atrialen Beitrages am Schlagvolumen unter die Nulllinie ersichtlich. Umgekehrt führt die Verkürzung der Diastole bei hoher Herzfrequenz

zu einem besonders ausgeprägten Minimum (Tab. 5).

Nach der uns bekannten Literatur sind diese Zusammenhänge bisher im kontrollierten Experiment noch nicht nachgewiesen worden. Gleichwohl haben JUST et al. (47) und BACHOUR et al. (2) in Untersuchungen an Patienten mit AV-Dissoziation anhand der gemessenen arteriellen Blutdruckschwankungen auf den gleichen Effekt hinweisen können.

Nach Umrechnung der Angaben von JUST et al. (47) liegt die größte Behinderung der Reservoirfunktion vor, wenn der Beginn der atrialen Kontraktion etwa 80-100 msec vor der Mitralklappenöffnung liegt. Der Unterschied zu der von uns im Tierexperiment ermittelten Zeit von 60 msec läßt sich durch die beim Menschen im Vergleich zum Hund längere Dauer der mechanischen Vorhofsystole erklären (BRAUNWALD et al. (12)). Berücksichtigt man entsprechend den Angaben von HARRISON et al. (42) die relative Verlangsamung der elektro-mechanischen Vorgänge am Herzen älterer und herzkranker Menschen, so ist es nur folgerichtig, daß in der klinischen Studie noch bei solch niedrigen Herzfrequenzen eine Behinderung der Reservoirfunktion gefunden wurde, bei denen wir im Tierexperiment keinen Effekt mehr beobachten konnten.

Eine weitere Verschiebung der Vorhofkontraktion in Richtung auf den Beginn der ventrikulären Systole führt zu einer Abnahme der negativen Wirkung auf das Schlagvolumen der folgenden Kammerkontraktion.

Bei gleichzeitiger Stimulation von Vorhof und Kammer läßt sich weder eine Wirkung des Vorhofes auf das Schlagvolumen der folgenden, noch auf das der gleichzeitig ausgelösten Ventrikelsystole nachweisen.

Eine mechanische Behinderung der Kammer durch die zur selben Zeit ablaufende Vorhofkontraktion besteht aufgrund dieser Befunde nicht. Das gleiche haben SCULLY et al. (76) von einer anderen Fragestellung ausgehend, nachweisen können.

Außer durch gleichzeitige Stimulation von Vorhof und Kammer muß bei der stufenweisen Verlängerung der PQ-Zeit vom Maximum zum Minimum ebenfalls einmal ein Punkt erreicht werden, bei dem der Einfluß der Vorhofkontraktion nicht meßbar, also Null ist. Der Abbildung 10 kann man entnehmen, daß dieser Nullpunkt dann erreicht wird, wenn

die Spitze der a-Welle in etwa mit der Öffnung der Mitralklappe zusammenfällt. Zu diesem Zeitpunkt entspricht dann vermutlich die Behinderung der Reservoirfunktion zu Anfang der atrialen Kontraktion dem nach Öffnung der Mitralklappe noch aktiv geförderten Blutvolumen.

4.2.2 Herzfrequenz

Bei den hier durchgeführten Messungen lag in Übereinstimmung mit den Befunden von MITCHELL et al. (61) eine deutliche Erhöhung des relativen Anteils des Vorhofes am Schlagvolumen mit steigender Herzfrequenz vor.

Auffallend war aber, daß der Einfluß der Herzfrequenz, ausgedrückt durch die Steigung der Regressionsgeraden, zwischen den einzelnen Hunden stark variierte (Abb. 11). Bei näherer Betrachtung zeigt sich, daß diese Unterschiede so zugeordnet sind, daß einem insgesamt hohen atrialen Anteil am Schlagvolumen der Kammer auch eine größere Steigung der Regressionsgeraden entspricht, während mit Abnahme der Bedeutung der Vorhofkontraktion auch der Regressionskoeffizient kleiner wird. Diese Beobachtung erklärt dann auch das Fehlen einer quantitativen Beziehung zwischen Herzschlagfolge und atrialem Anteil am Schlagvolumen der Kammer in Versuch 6, in dem dieser Anteil mit maximal 14% ausgesprochen niedrig war.

Bei Zunahme der Herzfrequenz durch elektrische Stimulation geht die Verkürzung des Herzzyklus ganz überwiegend zu Lasten der Diastolendauer. Diese Verkürzung der Diastolendauer bewirkt bei schneller Herzschlagfolge eine Reduzierung der für die Füllung der Kammer zur Verfügung stehenden Zeit. In der Regel kommt es dadurch zu einer Verringerung des in den Ventrikel passiv eingeströmten Blutvolumens. Eine dann zum optimalen Zeitpunkt einsetzende Vorhofkontraktion wird eine im Vergleich zu langsamen Herzfrequenzen in etwa unveränderte Menge Blut fördern, so daß sich eine relative Zunahme des atrialen Beitrages zum Schlagvolumen ergibt.

Sollte diese einfache Überlegung zur Erklärung der beobachteten Zusammenhänge ausreichend sein, so ergäbe sich, wie es MITCHELL et al. (61) in ihren Experimenten gefunden haben, daß die absolute Menge

des atrialen Beitrages zum Schlagvolumen von der Herzfrequenz unabhängig und deshalb immer in etwa gleich bliebe. Unsere Messungen lassen diesen Schluß nicht zu, denn wir fanden eine statistisch signifikante Abhängigkeit auch des absoluten in cm^3 gemessenen Anteils des Vorhofes am Schlagvolumen. Der Grad dieser Abhängigkeit wies allerdings eine deutliche Abnahme auf (Abb. 12). Dementsprechend muß es noch einen weiteren Grund für die Zunahme der atrialen Bedeutung bei Herzfrequenz-Steigerung geben.

In unserer Versuchsanordnung wird der Beitrag der Vorhofkontraktion an der Änderung des ventrikulären Schlagvolumens gemessen, das heißt, daß außer der Herzfrequenz und dem AV-Intervall auch Veränderungen der Ventrikel- und der AV-Klappen-Mechanik die Größe dieses Beitrages mitbestimmen können. Da die zugrunde liegenden Messungen in enger zeitlicher Folge durchgeführt worden waren, scheint eine Änderung der Kontraktilität des Ventrikelmyokards durch nervale oder humorale Einflüsse sehr unwahrscheinlich. Auch eine Änderung der Ventrikel-funktion über den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) scheidet aus, weil während dieser Messungen nur ungerichtete Schwankungen des LVEDP um maximal 1 mmHg auftraten.

Bleibt als Erklärungsmöglichkeit für die Zunahme des absoluten "atrialen Anteils" mit der Herzfrequenz eine Veränderung der AV-Klappenmechanik. Aus Arbeiten von BROKMAN (16) und SARNOFF et al. (72) ist bekannt, daß eine korrekt plazierte atriale Systole den Druckgradienten zwischen Vorhof und Kammer durch die atriale Relaxation bereits unmittelbar vor Einsetzen der ventrikulären Kontraktion zugunsten des Ventrikeldruckes umkehrt. Hierdurch wird die Schließungsbewegung der AV-Klappen eingeleitet oder die Klappe bei langem AV-Intervall sogar vollständig geschlossen. Bei Ausbleiben einer atrialen Systole fällt dieser Mechanismus weg und es kommt zu einem reinen ventrikulären Schluß der Mitralklappe. Die Frage, ob bei diesem ausschließlich ventrikulären Klappenschluß eine nennenswerte Regurgitation von Blut in die Vorhöfe auftritt, ist von vielen Autoren (BRAUNWALD et al. (14), DAGGET et al. (23), SAMET et al. (70), SCULLY et al. (76), SKINNER et al. (80), WILLIAMS et al. (96)) mit zum Teil divergierenden Ergebnissen bearbeitet worden.

Eine ausführlichere Erörterung dieses Problemkreises erfolgt noch an anderer Stelle (4.2.4.). Es ist jedoch gut vorstellbar, daß eine "Mitralinsuffizienz", wenn sie nach Ausfall der atrialen Systole auftritt, mit wachsender Herzfrequenz in ihrer Größe zunimmt. Der Grund hierfür ist, daß die Schließungsbewegung der AV-Klappe bei nur kurzer Diastolendauer (hohe Herzfrequenz) aus maximaler Öffnungsstellung erfolgt, während bei einer längeren Diastole (langsamer Herzschlag) die Klappe nach Ende der schnellen passiven Füllungsphase des Ventrikels in eine Mittelstellung wandert (SHAH et al. (77) und so eine Regurgitation nicht mehr begünstigt. Eine unterschiedlich starke "Mitralinsuffizienz" würde dann auch die unter diesen methodischen Bedingungen (atriale Asystolie) festgestellte, absolute Zunahme des atrialen Anteils am Schlagvolumen bei hoher Herzschlagfolge erklären.

Betrachtet man die Untersuchungen mit der entsprechenden Fragestellung, die an Patienten durchgeführt worden sind, so ergibt sich kein einheitliches Bild. Während RUSKIN et al. (69), CARLETON et al. (20) und BENCHIMOL et al. (5) wie in den Tierexperimenten einen Anstieg des "prozentualen Anteils" des Vorhofes bei Steigerung der Herzfrequenz bis in den Bereich 120-160/min gemessen haben, berichten HAMMERMEISTER et al. (41) und BACHOUR et al. (2) von einem Maximum des "atrialen Beitrages" bei einer Herzfrequenz von ca. 90-100/min. HAMMERMEISTER et al. (41) hatten cineangiographisch die diastolische Volumenzunahme des linken Ventrikels gemessen. Sie erklärten die Abnahme des "atrialen Beitrages" bei hoher Herzfrequenz dadurch, daß eine wesentliche Erhöhung der Füllungsgeschwindigkeit des Ventrikels bei Aufeinandertreffen der sogenannten schnellen, passiven Füllungsphase und der atrialen Kontraktion nicht möglich sei und so das vom Vorhof geförderte Volumen abnehme. Dieser angenommene Mechanismus kommt im Tierexperiment offensichtlich nicht zum Tragen. Es ist jedoch vorstellbar, daß er bei Patienten mit verminderter Relaxationsgeschwindigkeit des Ventrikelmyokards (HARRISON et al. (42) Bedeutung erlangen kann.

4.2.3. Angewandte Narkotika

Wie unter Methodik (2.1.2.) ausführlich dargestellt, sind in unseren Experimenten zwei verschiedene Narkoseformen angewandt worden. Einmal eine Inhalationsnarkose mit einem Gemisch von Sauerstoff, Lachgas und Halothan, und zum anderen eine diskontinuierliche Gabe von Chloralose-Urethan. Eine Aufschlüsselung der Meßergebnisse nach der jeweiligen Narkoseform ergab einen deutlichen Unterschied in der Höhe des atrialen Beitrages am Schlagvolumen. Dieser Unterschied war auffallend und sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die meisten Herzfrequenzen statistisch hoch signifikant (Tab. 6).

Obwohl die Narkoseformen in mehreren Punkten voneinander abwichen, gehen wir davon aus, daß allein die verwendeten Narkotika als Ursache für die beobachteten Differenzen in Frage kommen. Von der Chloralose ist bekannt, daß sie wie fast alle Narkotika am isolierten Herz-Lungen-Präparat eine deutliche, negativ inotrope Wirkung hat (BASS et al. (4). Bei intakten Herz-Kreislaufverhältnissen dagegen soll Chloralose bis auf eine kurzfristige Abnahme des Herz-Zeit-Volumens, des linksventrikulären Druckes und des dp/dt max LV unmittelbar nach Gabe des Pharmakons, ohne signifikante Beeinträchtigung dieser Parameter über längere Zeit sein (v. CITTERS et al. (22). Von BASS et al. (4) wird ebenfalls von relativ stabilen Herz-Kreislaufverhältnissen unter Chloralose-Narkose berichtet, wenngleich sie einen signifikanten Herzfrequenzanstieg und eine Tendenz zu erhöhten arteriellen Drucken angeben. Allerdings betrug die von BASS et al. eingesetzte 3-Stunden-Dosis mit ca. 330 mg/kg etwa das fünffache der von CITTERS et al. und auch von uns verwendeten Menge. Die unterschiedliche Wirkung von Chloralose im Herz-Lungen-Präparat und im intakten Kreislauf kann auf die Funktionsfähigkeit der Herz-Kreislaufreflexe (PRICE (66) und wahrscheinlich besonders auf eine vermehrte Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere zurückgeführt werden. Für diese Annahme sprechen sowohl die bei relativ hoher Dosierung von BASS et al. beobachtete Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung als auch die Experimente von VINCENT und THOMPSON (90).

Das Halothan vermindert ebenfalls in einer eindeutigen Dosis-Wirkung-Beziehung erheblich die Kontraktilität des Myokards. Im Gegensatz zur Chloralose läßt sich dieser Effekt nicht nur am isolierten Herzmuskel (BROWN et al. (19), GOLDBERG et al. (37)), sondern auch am intakten Kreislauf nachweisen (MAHAFFEY et al. (58), MORROW et al. (63), SHIMOSATO et al. (79), GANDER et al. (31) und andere). Das Wirksamwerden des negativ inotropen Effektes von Halothan bei sonst unbeeinflußtem Kreislaufsystem beruht im wesentlichen auf einer zusätzlichen Hemmung der Katecholamin-Freisetzung aus dem Nebennierenmark (GÖTHERT et al. (35) und den sympathischen Nervenendigungen (GÖTHERT (36)). Außerdem bewirkt Halothan in der Regel eine Abnahme des arteriellen Druckes. Verantwortlich hierfür ist einmal die Verminderung der myokardialen Inotropie, die über eine Verkleinerung des Herz-Zeit-Volumens zu einer Senkung des Blutdruckes führen kann (KREBS et al. (52). Zum anderen sollen nach Beobachtungen von HAGENAU et al. (40) eine durch Halothan verursachte Sollwertverstellung im Regelkreis der Barorezeptoren und eine direkt gefäßerweiternde Wirkung auf die glatte Muskulatur (DIETZEL et al. (25) hieran beteiligt sein.

Vergleicht man die beiden, entsprechend den angewandten Narkotika unterschiedenen Kollektive nicht nur hinsichtlich des atrialen Beitrages am Schlagvolumen, sondern auch unter Berücksichtigung der anderen, die hämodynamische Situation kennzeichnenden Meßwerte, so erkennt man (Tab. 6) stets einen ausgeprägten Unterschied in der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels ($dp/dt \text{ max LV}$), die uns als Parameter für die Kontraktilität des Myokards gilt. Dieser Unterschied in den gemessenen $dp/dt \text{ max LV}$ -Werten ist um so mehr als repräsentativ für eine tatsächliche Kontraktilitätsdifferenz anzusehen, als nach unseren Beobachtungen nur geringe Differenzen des arteriellen Blutdruckes zwischen den beiden Populationen vorliegen. Der etwas erhöhte arterielle Mitteldruck in der Halothangruppe ist möglicherweise auf das gleichzeitig gegebene Stickoxydul (N_2O) zu beziehen, das eine Erhöhung des peripheren Widerstandes verursacht (SMITH et al. (82).

Aufgrund dieser Analyse liegt der Schluß nahe, daß der je nach Narkoseart unterschiedliche atriale Beitrag zum Schlagvolumen im wesentlichen auf eine Änderung der myokardialen Kontraktilität zurückzuführen ist. Die Frage, wie der nicht unmittelbar einleuchtende Einfluß der Kontraktilität des Ventrikelmyokards auf den Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen zustande kommt, soll im folgenden Kapitel eingehend beantwortet werden.

4.2.4 Kontraktilität des Ventrikelmyocards

In zwei verschiedenen Versuchsansätzen wurde die Kontraktilität der Ventrikelmuskulatur durch die Zufuhr von Pharmaka gezielt verändert. Orciprenalin, ein β -Sympathikomimetikum, steigerte die Kontraktilität während Propranolol, ein β -Rezeptorenblocker, sie senkte. Die Dosierung des β -Blockers war dabei so gewählt, daß die negative inotrope Wirkung des Medikamentes lediglich durch Blockierung der sympathischen Stimulation und nicht durch einen zusätzlichen direkten Effekt am Herzmuskel (GOLDSTEIN (38) und FLECKENSTEIN et al. (26)) verursacht werden sollte.

Nach Gabe von Orciprenalin verminderte sich der atriale Anteil am Schlagvolumen eindeutig, während gleichzeitig der Kontraktilitätsparameter dp/dt max LV anstieg. Bemerkenswert ist, daß nach Applikation des Pharmakons der Vorhofanteil an der ventrikulären Auswurfleistung nicht mehr die vorher beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen aufwies, sondern nur noch gering um einen niedrigen Mittelwert schwankte. Diese gleichförmige Reaktion unterstützt noch mehr die Annahme, daß die durch Orciprenalin stark beeinflusste Kontraktilität des Kammermyokards eine Variable ist, die den Anteil des Vorhofes an der Arbeit des Ventrikels wesentlich mitbestimmt.

Auch der umgekehrte Versuch mit Verminderung der Kontraktilität durch Propranolol entsprach mit Zunahme des atrialen Anteils am Schlagvolumen dieser Hypothese. Der Grad der Beeinflussung war

jedoch nicht ähnlich eindrucksvoll wie in einigen Beobachtungen nach Orciprenalingabe mit darauffolgenden Veränderungen des Vorhofbeitrages bis zu 60% des ventrikulären Schlagvolumens.

Ein möglicher Einfluß der Kontraktilität des Ventrikelmyokards auf die Bedeutung der Vorhofkontraktion ist auch aus einzelnen Beobachtungen anderer Autoren abzulesen. So verglich PALMERO (65), der die Länge der Auswurfszeit als Parameter für die Größe des Schlagvolumens verwandte, die Werte bei optimalem AV-Intervall mit denen zur Zeit einer simultanen Reizung von Vorhof und Kammer. Nach Injektion von Isoproterenol fand er eine nun deutlich geringere Differenz der entsprechenden Auswurfszeiten und interpretierte diesen Befund als Abnahme der Bedeutung der atrialen Kontraktion. BENCHIMOL et al. (7) untersuchten Patienten mit totalem AV-Block vor und nach Digitalisierung und setzten ebenfalls die Auswurfszeit als Parameter für die Größe des Schlagvolumens ein. Bei der Erstellung einer atrialen Wirkungskurve für wechselnde AV-Zeiten beobachteten sie nach Digitalisierung neben einer allgemeinen Verkürzung der Ejektionszeit auch einen deutlich flacheren Verlauf der "Optimumkurve". Sie schlossen hieraus auf einen Verlust an atrialer Wirkung auf die Ventrikelleistung unter Digitalis.

GUYTON et al. (39) beschritten einen anderen Weg und senkten im Experiment durch Ventrikulotomie gezielt die Kontraktilitätskraft der rechten Kammer. Der Vergleich zwischen synchroner und optimaler sequentieller Stimulation von Vorhof und Kammer, jeweils vor und nach dem chirurgischen Eingriff, zeigte, daß nach Ventrikulotomie der atrialen Systole eine größere Wirkung auf die Förderleistung des Herzens zufiel. Besonders eindrucksvoll konnte die Wichtigkeit der Vorhofkontraktion nach Ventrikulotomie gezeigt werden, als unter synchroner Stimulation durch Volumenzufuhr eine Herzinsuffizienz hervorgerufen worden war. Die Umstellung auf eine optimale Platzierung

der atrialen Systole reichte aus, den zentralvenösen Druck drastisch zu senken und die Herzinsuffizienz zu beseitigen.

Aufgrund unserer Messungen und dieser mitgeteilten Befunde erscheint es eindeutig, daß der Zustand des Ventrikelmyokards den Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen wesentlich bestimmt. Wie kann man sich diesen Einfluß vorstellen ? Es bieten sich hierfür zwei Erklärungs-möglichkeiten an.

Aus vielen Experimenten, zum Beispiel von WALLACE et al. (92), ist bekannt, daß unter sonst gleichen Bedingungen ein kontraktions-kräftiger Ventrikel in der Lage ist, ein bestimmtes Schlagvolumen in deutlich kürzerer Zeit auszuwerfen als ein geschwächter Ventrikel. Es ergibt sich hieraus, daß die Dauer der mechanischen Systole, und damit umgekehrt proportional auch die Länge der Diastole, wesentlich von der Inotropie der Ventrikel bestimmt ist. Von unseren Messungen des atrialen Beitrages in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz wissen wir, daß die Bedeutung der Vorhofkontraktion um so größer wurde, je höher die Herzschlagfolge, das heißt je kürzer die Diastolen-dauer war. Überträgt man diese Erfahrung auf die oben angestellten Überlegungen, so ergibt sich bei negativ inotrop beeinflusstem Ventrikel eine Zunahme der Bedeutung der Vorhofaktion durch die relativ lange Systole und entsprechend kurze Diastole.

Die in den Experimenten gemessenen zeitlichen Veränderungen von Systole und Diastole in Folge von Änderungen der myokardialen Kontraktilität (siehe 3.5.) sind so deutlich, daß sie zumindest bei den schnellen Herzschlagfolgen den Einfluß der Kontraktilität auf die Bedeutung der Vorhofkontraktion teilweise erklären.

Wie bereits in Abschnitt 4.2.2. erläutert, kommt dem Vorhof nicht nur eine dreifache Funktion als Reservoir, Conduit und Ladepumpe

bei der Füllung der Kammer zu, sondern Art und Zeitpunkt der atrialen Kontraktion beeinflussen auch die Schließungsbewegung der AV-Klappe am Ende der Diastole. HENDERSON und JOHNSON (45) haben dies bereits 1912 in ihrer Arbeit "Two modes of closure of the heart valves" vermutet. LITTLE (56), SARNOFF et al. (72) und BROKMAN (16) konnten in der Phase der atrialen Relaxation und vor Beginn der ventrikulären Kontraktion eine Umkehr des in der übrigen Diastole herrschenden atrio-ventrikulären Druckgradienten nachweisen. Echokardiographisch zeigten SHAH et al. (77) und LANIADO et al. (54), daß dieser Druckgradienten-änderung auch eine Schließungsbewegung der Mitralklappen folgt. Bestand ein ausreichend weiter Abstand zwischen Vorhof- und Kammersystole, so bewirkte die atriale Kontraktion und Relaxation allein einen vollständigen Mitralklappenschluß (SHAH et al. (77), ZAKY et al. (101), LANIADO et al. (54). Da andererseits bei Fehlen einer Vorhofaktion, zum Beispiel bei einer ventrikulären Extrasystole, der AV-Klappenschluß allein durch die Ventrikelkontraktion erfolgt und bei Sinusrhythmus mit normaler Überleitungszeit sowohl Vorhof als auch Kammer am Klappenschluß beteiligt sind, ergeben sich drei verschiedene Arten des AV-Klappenschlusses:

a. atriogen

b. ventrikulär

c. atrio-ventrikulär

Man kann davon ausgehen, daß in den vorliegenden Experimenten aufgrund der großen Variation der AV-Intervalle und durch die induzierte atriale Asystolie alle drei Klappenschlußmechanismen ausgelöst worden sind. Zum besseren Verständnis unserer Ergebnisse erscheint es deshalb erforderlich, an dieser Stelle die wechselseitigen Beziehungen zwischen Vorhofsystole, Mitralklappenschluß und Bedeutung der Vorhofkontraktion für die Förderleistung des Herzens näher zu beleuchten.

a. Der alleinige atriale Mitralklappenschluß führt nach tierexperimentellen Untersuchungen von LANIADO et al. (54) mit elektromagnetischem Flußmesser am Mitralannulus und nach densitometrischen

Messungen von WILLIAMS et al. (97) zu einem Reflux von Blut aus dem Ventrikel in den Vorhof, der deutlich größer ist, als bei kombiniertem atrio-ventrikulärem Klappenschluß. Diese sogenannte "Mitralinsuffizienz" kann in unseren Experimenten, bei der Verlängerung der AV-Zeit über das optimale Intervall hinaus, zur Geltung gekommen sein.

b. Bei alleinigem ventrikulären Mitralklappenschluß beginnt der Druckanstieg im linken Ventrikel in der Regel zu einem Zeitpunkt, in dem die Mitralis noch weit offen steht. Aus dieser Position der Segelklappen erfolgt dann durch den schnellen Druckanstieg im Ventrikel der Klappenschluß, wobei die Geschwindigkeit der Schließungsbewegung deutlich größer ist als bei atrialem Schluß. Die Frage, ob dieser Schluß mit einer größeren Regurgitation von Blut aus dem Ventrikel in den Vorhof verbunden ist, wurde lange Zeit in der Literatur kontrovers beurteilt. So konnten SKINNER et al. (80), MITCHELL et al. (61) und SCULLY et al. (76) im Tierexperiment beim alleinigen ventrikulären AV-Klappenschluß eindeutig eine sogenannte "Mitralinsuffizienz" nachweisen, die bei atrialer Stimulation mit optimaler PQ-Zeit wieder verschwand. SAMET et al. (70) meinten aufgrund der Druckkurve im linken Vorhof eine Regurgitation auch bei Patienten nachweisen zu können. Hierzu im Gegensatz standen Beobachtungen von WILLIAMS et al. (96) und NOLAN et al. (64) im Tierexperiment sowie von BRAUNWALD et al. (14) an Patienten, die auch bei alleinigem ventrikulärem Klappenschluß keine wesentliche "Mitralinsuffizienz" fanden. Die Klärung dieser widersprüchlichen Beobachtungen brachten die Versuche von WILLIAMS et al. (97) und SCULLY et al. (76), die nachweisen konnten, daß eine bei ventrikulärem Schluß beobachtete deutliche "Mitralinsuffizienz" durch Steigerung der Inotropie des Ventrikels aufgehoben werden konnte zum Beispiel durch gepaarte Stimulation. Umgekehrt gelang es auch im Experiment durch starke Volumenzufuhr oder erhebliche Erhöhung der Nachlast, eine vorher nicht bestehende "Mitralinsuffizienz" hervorzurufen.

Eine mögliche Erklärung für die Beseitigung dieser "Mitralinsuffizienz" durch Steigerung der myokardialen Kontraktilität oder durch eine optimal platzierte atriale Systole geben die Untersuchungen von TSAKIRIS et al. (89). Sie fanden heraus, daß zur Vermeidung einer Regurgitation beim AV-Klappenschluß eine Abnahme der vom Annulus der Mitralklappe umgebenen Fläche am Ende der Diastole bzw. am Beginn der Systole notwendig ist. Nach ihren Befunden ist eine Verkleinerung des Mitralklappenringes sowohl durch eine gut platzierte Vorhofkontraktion als auch infolge einer kräftigen ventrikulären Kontraktion möglich. Beim Ausfall eines dieser beiden Mechanismen zur Verringerung der Öffnungsfläche war noch ein zufriedenstellender AV-Klappenschluß zu beobachten, erst bei Ausfall beider Mechanismen trat eine deutliche "Mitralinsuffizienz" auf.

c. Bei kombiniertem atrio-ventrikulären Klappenschluß wandern die Segelklappen infolge der bereits beschriebenen Umkehrung des atrio-ventrikulären Druckgradienten während der atrialen Relaxation in Richtung auf den Vorhof. Nach PUFF (66) wird diese Bewegung durch einen Stellmechanismus der Klappen eingeleitet, der durch Muskelfasern in den Segelklappen verursacht sein soll. Diese Fasern kontrahieren sich angeblich gleichzeitig mit dem Vorhof. Der vollständige Klappenschluß wird dann durch den beginnenden systolischen Druckanstieg im Ventrikel erreicht.

Angaben zur Größenordnung der Regurgitation finden sich bei LANIADO et al. (54), die den Fluß durch die Mitralklappe elektromagnetisch gemessen haben. Besteht ein regelmäßiger Sinusrhythmus, so soll der Rückfluß dennoch ca. 14% des in der Diastole eingeströmten Volumens betragen. Bei fehlender oder schlecht platzierter Vorhofsystole wurden Rückflußvolumina bis zu 35% der Füllungsmenge gemessen.

Die mitgeteilten Befunde weisen nach, daß der alleinige ventrikuläre AV-Klappenschluß mit einer deutlichen Regurgitation verbunden sein kann, deren Ausmaß von der Funktion der Kammer abhängt. Diese Beziehung gewinnt in unserer Fragestellung nach dem Anteil der Vorhofkontraktion an der Förderleistung des Herzens besondere Bedeutung, weil der "atriale Anteile" offensichtlich nicht nur von

dem aktiv durch das Atrium geförderten Volumen, sondern auch ganz wesentlich von dem möglichen Auftreten einer stärkeren "Mitral-insuffizienz" nach Verlust einer optimal platzierten Vorhofsystole bestimmt ist. Diese Zusammenhänge würden dann auch den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Einfluß der ventrikulären Funktion auf die Bedeutung der Vorhofkontraktion erklären.

Überträgt man die angestellten Überlegungen auf unsere Experimente, so muß man annehmen, daß nach Gabe von Orciprenalin und in den meisten Versuchen mit Chloralose-Urethan-Narkose keine bedeutsame "Mitral-insuffizienz" bestand. Umgekehrt ist davon auszugehen, daß sie bei einigen Versuchen mit Halothan-Narkose und nach Zufuhr von Propranolol in wechselnder Stärke vorhanden war. Für die Richtigkeit dieser Annahmen sprechen die Druckkurven des linken Vorhofes, die eine Abnahme des x-Tales und einen Anstieg der v-Welle nach Ausbleiben der Vorhofsystole in den Fällen zeigen, die mit einem hohen "atrialen Anteil" einhergingen (Abb. 3 b). Das von uns in der Regel im linken Vorhof aufgenommene Phonokardiogramm gab im Hinblick auf diese Fragestellung keine zusätzliche Information.

4.2.5. Nachlast des Herzens

Nach gezielter Erhöhung der Nachlast der linken Kammer durch Infusion von Angiotensin kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme des atrialen Anteils am Schlagvolumen. Entsprechend den eingehenden Erörterungen im vorangegangenen Kapitel sind hier die gleichen Mechanismen als verursachend anzusehen.

Eine Erhöhung der Nachlast verlängert in der Regel leicht die mechanische Systole (BRAUNWALD et al. (12); SHAVER et al. (78)). Es resultiert erneut eine, wenngleich geringe Verkürzung der für die diastolische Ventrikelfüllung zur Verfügung stehenden Zeit. Das Ausmaß der Verkürzung betrug in unseren Experimenten je nach Herzfrequenz zwischen 10 und 20 msec (s. 3.5).

Zusätzlich kann eine Erhöhung der Nachlast durch Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion auch zu einer Zunahme des Regurgitationsvolumens

bei alleinigem ventrikulären Mitralklappenschluß führen, wie TSAKIRIS et al. (89) in ihren Experimenten nachgewiesen haben.

Gezielte Versuche zur Erkennung des Einflusses einer Nachlasterhöhung auf die Bedeutung der Vorhofkontraktion für die Herzleistung sind bisher nur von KELLY (48) durchgeführt worden. Seine Untersuchungen waren jedoch so angelegt, daß die Regulationsmechanismen des Herzkreislaufsystems voll zur Wirkung kamen. Infolgedessen wurde nach Angiotensininfusion nur eine geringe statistisch nicht signifikante Steigerung des Vorhofanteils registriert. Beobachtungen an Patienten mit erhöhter Nachbelastung - valvuläre Aortenstenose, arterieller Hypertonus - haben eine im Vergleich zu Gesunden deutlich größere Wirkung der Vorhofsystole gezeigt (BACHOUR et al. (2); BRAUNWALD et al. (3); HEIDENREICH et al. (44) und KROETZ et al. (53). Diese Messungen entsprechen qualitativ unseren Ergebnissen, sind jedoch nur mit Einschränkungen quantitativ vergleichbar. Bei den Patienten handelte es sich nicht nur - wie in unserem Tierexperiment - um eine passagere, sondern um eine länger dauernde Erhöhung der Nachlast des Herzens, die bereits zu einer Hypertrophie der Muskulatur der linken Kammer mit Veränderungen der Compliance geführt hat.

4.2.6. Vorlast des Herzens

Durch schnelle Infusion von isotonischen Lösungen wurde die Vordehnung der linken Kammer erhöht. Eine statistisch signifikante Änderung des atrialen Beitrages zur Förderleistung des Herzens konnten wir dabei nicht finden.

Der Einfluß einer Anhebung der Vorlast des Herzens auf die mechanische Systolendauer wird unterschiedlich angegeben, vermutlich weil die Vorlast beide Phasen der Systole in entgegengesetzter Richtung verändert. Durch die Zunahme der Vordehnung der Kammermuskulatur verkürzt sich der erste Teil der Systole, die isometrische Anspannungszeit, während der zweite Teil, die Austreibungszeit, durch das in der Regel deutlich erhöhte Schlagvolumen verlängert wird. Nach WALLACE et al. (92)

heben sich diese beiden gegensätzlichen Einflüsse in etwa auf, so daß die Dauer der mechanischen Systole nur unwesentlich verändert wird. Ähnlich wie in den Untersuchungen von WIGGERS (94) fand sich jedoch in unseren Versuchen relativ einheitlich eine Verlängerung der Systolendauer um 15 - 20 msec. Dies würde eine Zunahme des Einflusses der Vorhofkontraktion, zumindest bei schnellen Herzfrequenzen, begünstigen.

Eine ausgeprägte Volumenbelastung des Herzens kann zu einer Verschlechterung seiner Funktion führen und bei alleinigem ventrikulären AV-Klappenschluß eine stärkere Regurgitation zur Folge haben, wie es GUYTON et al. (39) in einem Versuch nachgewiesen haben. Der Ventrikel arbeitet dann entsprechend dem Frank-Starling'schen Gesetz auf dem abfallenden Schenkel der Kurve, die den Zusammenhang zwischen Vordehnung und Schlagarbeit der Kammer wiedergibt. Die in unserer Versuchsanordnung erzielten Änderungen der Vorlast bewegen sich jedoch sicher im Bereich des aufsteigenden Schenkels dieses Diagrammes, so daß eher eine Besserung der linksventrikulären Funktion mit Verminderung der atrialen Bedeutung zu erwarten ist.

Entsprechend unseren Befunden können sich hier die Wirkungen zweier gegensätzlicher Effekte - Verlängerung der Systolendauer, Besserung der Ventrikelfunktion - in etwa aufheben, so daß in den Versuchen kein gerichteter Einfluß der Vorlast zu erkennen ist. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von SNYDER et al. (83) überein, die nach Zufuhr und Entzug von Volumen ebenfalls keine Änderung des Einflusses der Vorhofsystole finden konnten.

4.3. Gleichung zur Schätzung des atrialen Beitrages aus den gemessenen hämodynamischen Parametern.

Im Abschnitt 3.4. wurde gezeigt, daß auch bei ungezielten Veränderungen des hämodynamischen Gleichgewichts das Ausmaß des "atrialen Beitrages" zum Schlagvolumen bei optimalem AV-Intervall annäherungsweise unter Verwendung der Größen Herzfrequenz, $dp/dt \max LV$ und peripherer Widerstand errechnet werden kann. Dies ist als eine Bestätigung für die in den

Einzelanalysen gefundenen Abhängigkeiten des "atrialen Anteils" von diesen Größen anzusehen.

Die nach der ermittelten Gleichung errechneten Werte zeigen dennoch teilweise eine nicht unbedeutende Abweichung von den tatsächlich gemessenen (Abb. 14). In diesem Zusammenhang muß deshalb kurz auf die Problematik bei Verwendung der Größe $dp/dt \max$ als Kontraktilitätsparameter in dieser Berechnung eingegangen werden. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit wird seit mehreren Jahren neben anderen Kontraktilitätsparametern sowohl im Tierversuch als auch am Menschen zur quantitativen Erfassung der Kontraktilität der Kammermuskulatur eingesetzt (GLEASON et al. (34), KRAYENBUHL (51), MASON (59), und andere). Es besteht kein Zweifel, daß sie geeignet ist, tatsächliche Änderungen der Kontraktilität der Kammer zu erfassen (z.B. KÖHLER (49)). Eine Einschränkung seiner Verwendbarkeit erfährt der Parameter jedoch dadurch, daß er nicht nur von der Kontraktilität sondern auch von verschiedenen anderen Faktoren, wie der Vordehnung des Myokards, der Nachlast des Herzens und der Stimulationsfrequenz mit beeinflusst wird (MORGENSTERN et al. (62), SCHMIDT et al. (75), GALOSY et al. (30) und SCHAPER et al. (73)).

Verwendet man, wie in der vorliegenden Arbeit, eine solche Größe bei ausgeprägter Schwankung der sie beeinflussenden Faktoren, so ist zu erwarten, daß die $dp/dt \max$ -Werte nicht mehr getreu die Änderungen der Kontraktilität des Myokards wiedergeben. Berücksichtigt man außerdem, daß in die Regressionsgleichung zur Errechnung des atrialen Beitrages zum Schlagvolumen die gleichen hämodynamischen Daten eingehen, die ihrerseits die Höhe von $dp/dt \max$ beeinflussen, so erscheint verständlich, daß eine genaue Anpassung der Regressionsgleichung an die beobachteten Daten nur in Grenzen möglich ist.

Man darf dennoch nicht übersehen, daß eine bessere Anpassung der errechneten an die beobachteten Werte möglich war, wenn die multiple Regressionsanalyse mit individuellen Achsenabschnitten gerechnet wurde (Abb. 15). Diese Besserung des Ergebnisses belegt "Niveauunterschiede" zwischen den einzelnen Versuchstieren, über deren

Gründe jedoch nur spekuliert werden kann. Eine mögliche Ursache wären Unterschiede in der Kontraktilität der Vorhofmuskulatur, die in unseren Messungen nicht erfaßt worden sind, die aber unzweifelhaft den atrialen Anteil am Schlagvolumen der Kammer beeinflussen (MITCHELL et al. (60) und BOYD et al. (11)) können.

4.4. Folgerungen für die klinische Medizin

4.4.1. Systolendauer als Parameter zur Abschätzung der Bedeutung der atrialen Kontraktion

In der vorliegenden Arbeit wurde an mehreren Stellen auf den Zusammenhang zwischen der Länge der mechanischen Systole - in umgekehrter Weise auch der Diastole - und dem atrialen Anteil am Schlagvolumen eingegangen. Es konnte gezeigt werden, daß die Systolendauer den Vorhofbeitrag proportional beeinflusst (3.3.1.; 3.2.; 4.2.4.) oder sich gleichsinnig mit ihr verändert (3.5.).

Da die Länge der Systole ebenso wie die Herzfrequenz und das AV-Intervall eine Größe ist, deren Bestimmung keine invasive Diagnostik erforderlich macht, lag es nahe im Hinblick auf eine mögliche Anwendung in der klinischen Medizin den Versuch zu machen, mit ihrer Hilfe den atrialen Anteil am Schlagvolumen abzuschätzen (3.5.). Wie die Abbildungen 16 und 17 zeigen, gelang dies in unseren Tierversuchen qualitativ recht gut. Die multiple Regressionsanalyse ließ ihrerseits erkennen, daß die Systolendauer den Kontraktilitätsparameter $dp/dt \max LV$ in der Schätzung des Vorhofbeitrages gut ersetzen kann.

Für die Übertragung dieser Zusammenhänge auf den Menschen muß die Einschränkung gemacht werden, daß die enge Beziehung zwischen der Bedeutung der Vorhofaktion und der Systolendauer bisher nur für den Bereich von 100 bis 180 Herzschlägen/min nachgewiesen ist. Für die Herzfrequenz 80/min ist die Zahl der gemessenen Daten so reduziert, daß die gefundene Beziehung nur als Richtungshinweis interpretiert werden kann. Herzschlag-

folgen zwischen 100 und 180/min kommen beim Menschen ganz überwiegend nur im Säuglings- und Kleinkindesalter vor. Für die langsamen Herzfrequenzen der Erwachsenen konnte die anzunehmende Beziehung zwischen der Systolendauer und dem atrialen Beitrag zur Auswurfleistung des Herzens aus technischen Gründen nicht belegt werden.

Wenn man aber berücksichtigt, daß die elektro-mechanischen Vorgänge am Herzen eines Hundes zum Teil schneller ablaufen als am Herzen älterer, möglicherweise herzkranker Menschen (BRAUNWALD et al. (12), WALLACE et al. (92), HARRISON et al. (42) und WEISSLER et al. (93)), könnten Beziehungen, die im Tierexperiment für hohe Herzfrequenzen gelten, beim Menschen auch für langsamere Herzschlagfolgen von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang sei an eine ähnliche Verschiebung der Zeitverhältnisse bei der Behinderung der Reservoirfunktion des Vorhofes durch die fehlplazierte atriale Systole erinnert (4.2.1.). JUST et al. (47) konnten diesen Effekt bei Patienten mit langsamer Herzfrequenz nachweisen, während im Tierexperiment im gleichen Frequenzbereich kein negativer Einfluß der Vorhofkontraktion mehr zu erkennen war.

4.4.2. Bedeutung der Vorhofkontraktion bei Herzrhythmusstörungen

Der nachgewiesene Einfluß von AV-Intervall und Herzfrequenz auf die Wirkung der Vorhofaktion läßt einige Rückschlüsse auf die hämodynamischen Konsequenzen von Störungen des Herzrhythmus zu, wenn sie mit einer Änderung der Herzfrequenz und der zeitlichen Koordination von Vorhof- und Kammerkontraktion verbunden sind.

Ein AV-Block I° ist bei langsamer Herzschlagfolge wegen des breiten optimalen Bereiches für das AV-Intervall (Abb.: 6, 7 und 8) sicher ohne nennenswerte Bedeutung. Dagegen kann eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit während einer Tachykardie zu einer deutlichen Abnahme der Wirkung der Vorhofkontraktion führen. Ein ausgeprägtes Beispiel hierfür sind die im Kindesalter nicht seltenen supraventrikulären Tachykardien, die

Frequenzen bis zu 250/min erreichen und häufig mit einer relativen Verlängerung der PQ-Zeit einhergehen. Hierbei ist besonders ungünstig, daß gerade dann, wenn die Bedeutung der Vorhofkontraktion mit steigender Herzfrequenz wächst, die atriale Systole durch die Zunahme der Überleitungszeit in einen Bereich verlagert wird, in dem sie kaum zur diastolischen Kammerfüllung beiträgt. Die AV-Knotentachykardie ist als besonders ungünstig anzusehen, vor allem wenn der Schrittmacher im "unteren AV-Knoten" liegt. Dabei kontrahiert sich der rückwärts erregte Vorhof gegen die geschlossenen AV-Klappen und behindert so seine eigene Reservoirfunktion. In allen drei angeführten Beispielen ist eine Abnahme der Ventrikelfüllung die Folge.

Wie das klinische Bild der Kinder mit Tachykardien zeigt, ist der herzgesunde Mensch meist in der Lage, diese Behinderung der Förderfunktion des Herzens weitgehend auszugleichen. Besteht aber bereits eine manifeste oder auch nur latente Herzinsuffizienz, so kann die zusätzliche Störung des Herzrhythmus deletäre Folgen haben. Dies trifft vor allem deshalb zu, weil bei schlechter Ventrikelfunktion der von uns nachgewiesene, besonders große Anteil des Vorhofes am Schlagvolumen dem bereits am Rande seiner Leistungsfähigkeit arbeitenden Herzen fehlt.

4.4.3. Anwendungsbereich - Schrittmachertherapie

Die Zahl der Kinder mit schweren bradykarden Herzrhythmusstörungen wie z.B. AV-Block 3° oder "Sick-Sinus-Syndrom" war bis vor wenigen Jahren glücklicherweise nicht groß. Da außerdem der größere Teil der Kinder mit einem angeborenen totalen AV-Block keine Zeichen der Herz-Kreislaufinsuffizienz aufweist, hat sich bis vor wenigen Jahren dem Kinderarzt nur selten die Frage gestellt, wie eine künstliche Stimulation des Herzens am besten zu erfolgen habe.

In jüngerer Zeit ist durch die Entwicklung der Herz-Chirurgie mit Operationen am offenen Herzen bis ins junge Säuglingsalter ein neuer Patienten-

kreis hinzugekommen, für den eine optimale Stimulation des Herzens von erheblicher Bedeutung sein kann. In der unmittelbar postoperativen Phase nach Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation kommt es sehr häufig zu vorübergehenden, manchmal auch bleibenden Störungen des Herzrhythmus wie AV-Block 3°, AV-Knotenrhythmus oder ventrikulärer Extrasystolie. Deshalb werden bereits routinemäßig extrahierbare, epimyokardiale Schrittmacherelektroden am Ende der Operation angebracht. Neben den Störungen der Erregungsbildung und -leitung besteht bei den Patienten eine Schwächung des Myokards als Folge einer längeren Zeit der extrakorporalen Zirkulation mit nachfolgendem intrazellulärem Ödem (BRODY et al. (18), STEMMER et al. (85)). Häufig vermindert zusätzlich eine Ventrikulotomie, wenn auch in der Regel der rechten Kammer, die Funktionsfähigkeit des Herzens.

Entsprechend unseren Befunden, die nachweisen, daß die Bedeutung der Vorhofkontraktion für die Förderleistung des Herzens mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität anwächst, ergibt sich der Schluß, daß diese Patienten einen besonders großen Nutzen von einer optimal im Herzzyklus platzierten Vorhofkontraktion hätten (FRIESEN et al. (28), CURTIS et al. (23). Dies gilt umsomehr, seitdem ROST et al. (68) nachgewiesen haben, daß bei akuten Überleitungsstörungen, die mit ventrikulärer Stimulation behandelt wurden, in etwa einem Drittel der Fälle eine Rückerregung des Vorhofes vom Ventrikel aus auftrat. Die hierbei sehr ungünstig platzierte Vorhofsystole muß zu einer atrialen Kontraktion gegen die geschlossenen AV-Klappen und folglich zu einer Behinderung der Auswurfleistung des Herzens führen.

Das Anbringen einer den Vorhof stimulierenden, extrahierbaren Schrittmacherelektrode neben der üblichen Ventrikelektrode am Ende des operativen Eingriffs ist nicht mit technischen Schwierigkeiten verbunden. Da bifokale Schrittmacher mit frei wählbarer AV-Zeit und Herzfrequenz seit längerem verfügbar sind, sollte bei allen Patienten nach Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine die Möglichkeit einer sequentiellen Stimulation von Vorhof und Kammer geschaffen werden.

Aus den Ergebnissen unserer Experimente kann man ebenso schließen, daß auch Patienten mit einer anhaltenden Rhythmusstörung einen erheblichen Gewinn von einer zeitgerechten Vorhofkontraktion hätten. Hier stehen einer weiten Anwendung der sequentiellen Stimulation noch technische Schwierigkeiten bei der endokardialen dauerhaften Plazierung der Vorhofelektrode entgegen. Berichte über diese Art der Schrittmachertherapie bei noch kleineren Patientengruppen liegen allerdings bereits vor (FUNKE et al. (29) und YASHAR et al. (100)).

Zumindest bei dem heutigen Stand der Schrittmachertechnik wäre eine Erkennung der Patienten sicher erstrebenswert, die einen deutlichen Nutzen von der Vorhofkontraktion haben und für die sequentielle atrio-ventrikuläre Stimulation in Frage kommen.

Die in dieser Arbeit aufgestellten Kriterien - Funktion des linken Ventrikels und Nachbelastung des Herzens bzw. mechanische Systolendauer - könnten bei einer solchen Entscheidung hilfreich sein.

Am Rande sei noch vermerkt, daß unabhängig von dem Gewinn, den eine gut plazierte Vorhofkontraktion für die Förderleistung des Herzens darstellt, die Vorhofelektrode einen weiteren großen Vorteil hat. Bei allen Formen der Rhythmusstörung mit erhaltener Funktion des Sinusknotens kann der Vorhofimpuls von der Elektrode aufgenommen werden und die mit optimalem AV-Intervall erfolgende Stimulation der Kammer in ihrer Frequenz den Erfordernissen des Körpers angepaßt werden.

4.5. Schlußbemerkung

Die von uns eingesetzte Methode der einmaligen atrialen Asystolie stellt im Vergleich zu Versuchsanordnungen, in denen mögliche Gegenregulationen voll wirksam werden können, die Auswirkungen des Fehlens der Vorhofaktion isoliert, unbeeinflußt und dadurch vergrößert dar. Die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe "atrialer Beitrag" bzw. "atrialer Anteil" suggerieren die Vorstellung eines bestimmten Volumens, das vom Ventrikel

nicht gefördert werden kann, wenn die Vorhofsystole ausfällt. Die Registrierungen zeigen aber, daß bereits bei der 2. Kammeraktion nach Ausbleiben der Vorhofkontraktion trotz Fortbestehens der atrialen Asystolie ein fast normales Schlagvolumen vom Herzen gepumpt werden kann. Dieser Anstieg des Schlagvolumens wird allerdings durch ein deutliches Anwachsen des linksatrialen Mitteldruckes (P_{LA}) erkauft (Abb. 2a und 3a)(BRAUNWALD et al. (13)). Gemessen am P_{LA} manifestiert sich der "atriale Beitrag" in Form einer Druckentlastung des Vorhofes und damit auch der Lungenkapillaren. Der Grad der Druckentlastung ist ebenfalls keine konstante Größe, denn durch Anwachsen der Kontraktilität des Ventrikels kann der Druck im linken Vorhof wieder gesenkt werden. Die quantitativen Angaben des "atrialen Anteiles am Schlagvolumen" oder der "Druckentlastung des Vorhofes" sind deshalb als Zahlen anzusehen, die Auskunft geben, in welchem Ausmaß der Vorhof zur Ökonomisierung der Herzarbeit beiträgt.

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Bedeutung der Vorhofkontraktion für die Förderleistung des Herzens wurde an 13 Hunden im akuten Versuch analysiert. Die mit Halothan oder Chloralose-Urethan narkotisierten Tiere wurden mit intermittierendem Überdruck beatmet. Der Druck im linken Ventrikel, im linken Vorhof und in der Femoralarterie wurde kontinuierlich gemessen. Ein um die Aortenwurzel gelegter elektromagnetischer Flußmesser gestattete die fortlaufende Messung der einzelnen Schlagvolumina.

Nach Verödung des AV- und des Sinusknotens mit Formalin konnte über einen bifokalen Schrittmacher die Herzfrequenz und das AV-Stimulus-Intervall gezielt verändert werden.

Mit einem Unterbrecher-Schalter war es möglich, die Vorhofstimulation gezielt auszuschalten, so daß nach der Zerstörung des Sinusknotens eine kurzfristige atriale Asystolie erzeugt werden konnte. Die Veränderung des ventrikulären Schlagvolumens nach einmaliger atrialer Asystolie gegenüber dem Kontrollwert galt uns als der Beitrag der Vorhofkontraktion zur Förderleistung des Herzens.

Es wurde zunächst das Verhalten des gerade definierten "atrialen Beitrags" zum Schlagvolumen bei Änderungen des AV-Intervalls über eine ganze Herzzykluslänge untersucht. In allen Versuchen veränderte sich der atriale Beitrag qualitativ gleich nach einem konstanten Muster: er war Null bei gleichzeitiger Reizung von Vorhof und Kammer, stieg mit zunehmendem AV-Intervall bis zu einem Maximum im Bereich zwischen 70 und 120 msec und fiel jenseits dieses optimalen AV-Abstandes wieder auf Null ab. Für hohe Herzfrequenzen wurde der Vorhofbeitrag bei weiterer Verlängerung des AV-Intervalls sogar negativ, das heißt, daß bei diesem Abstand zwischen Vorhof- und Kammererregung nach Ausfall der Vorhofsystole eine Zunahme des Schlagvolumens zu beobachten war. Eine weitere Verlängerung des AV-Abstandes führte wieder zu einer Annäherung des atrialen Beitrages an Null. Wurde als Bezugspunkt für die Vorhofkontraktion die ventrikuläre Systole und Diastole gewählt, so zeigte sich, daß der negative atriale Anteil dann am größten war, wenn das Ende der Vorhofkontraktion unmittelbar mit der Mitralklappenöffnung zusammenfiel.

Bei Änderung der Herzfrequenz in einem Bereich von 80 - 180/min konnte nachgewiesen werden, daß der atriale Anteil mit Steigerung der Herzfrequenz wuchs. Dies galt nicht nur für den relativen Anteil, sondern in 4 von 5 Versuchen auch für den absoluten atrialen Beitrag zum Schlagvolumen.

Beim Vergleich der 13 Versuche untereinander fielen große Unterschiede des atrialen Anteils trotz gleichen AV-Intervalls und gleicher Herzfrequenz auf. Diese Unterschiede konnten zumindest teilweise durch die Wirkung der verwendeten Narkotika auf die myokardiale Kontraktilität erklärt werden. Unter Halothannarkose war die Kontraktilität, gemessen als $dp/dt \max \text{ LV}$, niedrig, der atriale Beitrag aber hoch.

Bei gezielten Veränderungen der Kontraktilität mit Orciprenalin und Propranolol bestätigte sich die Beobachtung, daß eine Minderung der Kontraktionskraft des Herzens mit einer Erhöhung des atrialen Anteils verbunden ist.

Eine medikamentös mit Angiotensin erzielte Erhöhung der Nachlast des Herzens hatte ebenfalls eine, wenn auch nur geringere, Zunahme der atrialen Bedeutung zur Folge.

Eine statistische Analyse aller gemessenen Daten bei optimalem AV-Intervall konnte belegen, daß die in der Einzelanalyse bereits erkannten Größen Kontraktilität ($dp/dt \max$), Herzfrequenz und peripherer Widerstand das Ausmaß des atrialen Anteils wesentlich bestimmen. Die mit einer Gleichung aus diesen Größen errechneten Werte für den atrialen Beitrag paßten sich gut den gemessenen an.

Es konnte gezeigt werden, daß die mechanische Systolendauer als nicht invasiver Parameter zur Abschätzung der Höhe des atrialen Beitrages gut geeignet ist.

Für die klinische Medizin ergeben sich aus den in dieser Arbeit gemachten Beobachtung folgende Erkenntnisse: Bei Herzrhythmusstörungen, besonders bei einer Tachykardie mit Verlagerung der Vorhofssystole aus dem optimalen Bereich heraus, kann der Verlust des atrialen Beitrages zum Schlagvolumen

eine deutliche Beeinträchtigung der Förderleistung des Herzens zur Folge haben.

Ist eine künstliche Stimulation des Herzens notwendig, so sollte nach Möglichkeit versucht werden, eine koordinierte Aktion von Vorhof und Kammer zu erreichen. Dies gilt vor allem bei Zuständen mit niedriger myokardialer Kontraktilität, einmal weil das Herz dabei jeder Art von Unterstützung bedarf, vor allem aber weil gerade entsprechend den im Tierexperiment gemachten Erfahrungen bei einer Schwächung des Myokards der Beitrag des Vorhofes zur Förderleistung des Herzens besonders groß ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Allison, J.L.K. Sagawa, M. Kumada:
An open-loop analysis of the aortic arch barostatic reflex.
Am.J. Physiol. 217 (6); 1576 (1969)
2. Bachour, G.F. Bender:
Der Einfluß der Vorhofkontraktion auf den arteriellen Blutdruck
bei Patienten mit Herzschrittmachern.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 1071 (1973)
3. Bashour, T.T., J.P. Naughton, O. Cheng:
Systolic time intervals in patients with artificial pacemakers.
Noninvasive technique for assising atrial contribution to stroke
volume at various P-R intervals.
Amer.J.Cardiol. 32, 287 (1973)
4. Bass, B.G., N.M. Buckley:
Chloralose anesthesia in the dog: a study of drug actions and
analytical methodology.
Am. J. Physiol. 210, 854 (1966)
5. Benchimol, A.A. Duenas, M.S. Ligget, E.G. Dimond:
Contribution of atrial systole to the cardiac function at a fixed and
at a variable ventricular rate.
Amer. J.Cardiol. 16, 11 (1965)
6. Benchimol, A., M.S. Ligget:
Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right
ventricle, and left ventricle in normal and abnormal hearts.
Circulation 33, 933 (1966)
7. Benchimol, A., H.A. Palmero, M.S. Liggat, E.G. Dimond:
Influence of digitalization on the contribution of atrial systole to
the cardiac dynamics at a fixed ventricular rate.
Circulation 32, 84 (1965)
8. Benchimol, A.:
Significance of the contribution of atrial systole to cardiac
function in man.
Amer. J. Cardiol. 23, 568 (1969)

9. Blinks, J.R.:
A method for study of the contraction of isolated heart muscle under various physical conditions.
Circulation Res. 9, 342 (1961)
10. Bourgeois, M.J., C. Russ, R. Vandenberg, E.H. Wood:
Optimal atrial-ventricular interval at different heart rates.
Proc. Union Physiol. Scienc. 7, 54 (1968)
11. Boyd, D.L., J.W. Williams:
Effect of decreasing the force of right atrial contraction on right ventricular stroke volume.
Circulation Res. 21, 641 (1967)
12. Braunwald, E., H.L. Moscovitz, S.S. Amram, R.P. Lasser, S.O. Sapin, A. Himmelstein, M.M. Ravitch, A.J. Gordon:
Timing of electrical and mechanical events of the left side of the human heart.
J. Appl. Physiol. 8, 309 (1955)
13. Braunwald, E., Ch.J. Frahm:
Studies on Starling's law of the heart. IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man.
Circulation 24, 633 (1961)
14. Braunwald, E., S.D. Rockoff, H.N. Oldham, J. Ross:
Effective closure of the mitral valve without atrial systole.
Circulation 33, 404 (1966)
15. Brendel, W., W. Raule, W. Trautwein:
Die Leitungsgeschwindigkeit und Erregungsausbreitung in den Vorhöfen des Hundes.
Pflügers Arch. 253, 106 (1950)
16. Brockman, St.K.:
Dynamic function of atrial contraction in regulation of cardiac performance.
Am. J. Physiol. 204, 597 (1963)

17. Brockman, St.K., H.A. Collins, D.A. Bloomfield, B.C.Sinclair-Smith,
W.G. Gobbel:
Physiological studies an clinical experience in patients with
synchronous and asynchronous pacemakers.
J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 51, 864 (1966)
18. Brody, W.R., B.A. Reitz, M.J. Andrews, W.C. Roberts, L.L.Michaelis:
Long-term morphologic and hemodynamic evaluation of the left ventricle
after cardiopulmonary bypass.
J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 70, 1073 (1975)
19. Brown, B.R., J.R. Crout:
A comparative study of the effects of five general anesthetics on
myocardial contractility:
I. Isometric Conditions.
Anesthesiology 34, 236 (1971)
20. Carleton, R.A., M. Passovoy, J.S. Graettinger:
The importance of the contribution and timing of left atrial systole.
Clin. Sci. 30, 151 (1966)
21. Carleton, R.A., J.S. Graettinger:
The hemodynamic role of the atria with an without mitral stenosis.
Am. J.Med. 42, 532 (1967)
22. v. Citters, R.L., D.L. Franklin, R.F. Rushmer:
Left ventricular dynamics in dogs during anesthesia with alpha-
chloralose an sodium pentobabital.
Amer. J. Cardiol. 13, 399 (1964)
23. Dagget, W.M., J.A. Bianco, W.J. Powell, W.G. Austen:
Relative contribution of the atrial systole-ventricular systole
interval and of patterns of the ventricular activation to ventricular
function during electrical pacing of the dog heart.
Circulation Res. 27, 69 (1970)
24. Denison, A.B., M.P. Spencer, H.D. Green:
A square wave electromegnetic flowmeter für application to intact
blood vessels.
Circulation Res. 3, 39 (1955)

25. Dietzel, W., Th. E.Emerson, W.Massion:
Peripheral vascular effects of cyclopropane and halothane in the dog.
J. Pharmacol. exp.Ther. 174, 169 (1970)

26. Fleckenstein, A., H.J.Döring, H.Kammermeier:
Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.
Klin.Wschr. 46, 343 (1968)

27. Fletcher, F.W., E.O.Theilen, M.S. Lawrence, J.W. Evans:
Effect of pacemaker location on cardiac function in complete A-V heart block.
Am. J. Physiol. 205 (6), 1232 (1963)

28. Friesen, W.G., R.D. Woodson, A.W. Ames, R.H. Herr, A.Starr, D.G.Kassebaum:
A hemodynamic comparison of atrial and ventricular pacing in postoperative cardiac surgical patients.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 55, 271 (1968)

29. Funke, H.D., M. Schaldach:
Eine einfach und zuverlässig im Vorhof anzubringende Herzschrittmacher-Elektrode.
Dtsch. med.Wschr. 102, 819 (1977)

30. Galosy, R.A., J.H. Mitchell, J.A. Atkins, J.Reisch:
Sympathetic stimulation, hemodynamic factors and indices of cardiac inotropic state.
Am. J.Physiol 234, H 562 (1978)

31. Gander, M., U.P. Veragut, E. Luthy, R.Hegglin:
Hemodynamic effects of halothane in the closed chest dog.
Helv.med. Acta 33, 351 (1967)

32. Gesell, R.A.:
Auricular systole and its relation to ventricular output.
Am. J. Physiol. 29, 32 (1911)

33. Gesell, R.A.:
Cardiodynamics in heart block as affected by auricular systole,
auricular fibrillation and stimulation of the vagus nerve.
Am. J. Physiol. 40, 267 (1916)
34. Gleason, W.L., E. Braunwald:
Studies on the first derivative of the ventricular pressure
pulse in man.
J. Clin. Invest. 41, 80 (1962)
35. Göthert, M., D. Bischoff, C. Dreyer:
Einfluß von Inhalationsnarkotika auf die Katecholaminsekretion
aus dem Nebennierenmark in vivo.
Anaesthesist 24, 19 (1975)
36. Göthert, M.:
Effects of halothane on the sympathetic nerve terminals of the
rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 286, 125 (1974)
37. Goldberg, A.H., W.C. Ullrick:
Effects of halothane on isometric contractions of isolated heart
muscle.
Anesthesiology 28, 838 (1967)
38. Goldstein, R.E., A.H. Clifford, St.E. Epstein:
Comparison of reactive inotropic and chronotropic effects
of propanolol, practolol and sotalol.
Chest 64, 619 (1973)
39. Guyton, R.A., M.J. Andrews, P.R. Hickey, L.L. Michaelis,
A.G. Morrow:
The contribution of atrial contraction to right heart function
before and after right ventriculotomy.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 71, 1 (1976)

40. Hagenau, W., D. Pietsch, J.O. Arndt:
Der Effekt von Halothan und Enflurane sowie von Propanidid und Ketamin auf die Aktivität der Barorezeptoren des Aortenbogens decerebrierter Katzen.
Anaesthesist 25, 331 (1976)
41. Hammermeister, K.E., J.R. Warbasse:
The rate of change of left ventricular volume in man.
Circulation 49, 739 (1974)
42. Harrison, T.R., K. Dixon, R.O. Russel, P.S. Bidwai, H.N. Coleman:
The relation of age to the duration of contraction, ejection, and relaxation of the normal human heart.
Am.Heart J. 67, 189 (1964)
43. Harvey, W.:
Exercitatio anatomica. De motu cordis et sanguinis in animalibus.
S. 38, London 1628;
Zit. nach Chauncey-Leake: Ch.C.Thomas Publ. Springfield, 1958
44. Heidenreich, F.P., J.A. Shaver, M.E. Thompson:
Left atrial booster function in valvular heart disease.
J. Clin. Invest. 49, 1605 (1970)
45. Henderson, Y., F.E. Johnson:
Two modes of closure of the heart valves.
Heart 4, 69 (1912)
46. James, Th. N.:
The sinus node.
Amer. J. Cardiol. 40, 965 (1977)
47. Just, H., K.J. Schuster, L.Horbach, P. Schölmerich:
Die Bedeutung der Reservoirfunktion der Vorhöfe für die Förderleistung der Herzkammern.
Verh.dtsch. Ges.Kreisl.-Forsch. 37, 418 (1971)

48. Kelly, D.Th.:
Comparison of right atrial and right ventricular single and
paired pacing in the canine heart.
Am.Heart J. 77, 206 (1969)

49. Koehler, E.:
Die Beurteilung herzwirksamer Pharmaka mit den Kontraktili-
tätsparametern dp/dt max, $\underline{dp/dt}$ max und Druck-Geschwindigkeits-
kurven des linken Ventrikels^P der Katze.
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1974

50. Kosowsky, B.D., B.J. Scherlag, A.N. Damato:
Re-evaluation of the atrial contribution to ventricular
function.
Amer. J. Cardiol. 21, 518 (1968)

51. Krayenbühl, H.P.:
Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels.
S. Karger, Basel 1969

52. Krebs, R., F. Kersting:
Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika.
Anaesthesist 21, 153 (1972)

53. Kroeth, F.W., J.J. Leonard, J.A. Shaver, D.F. Leon,
J.F. Lancaster, V.L. Beamer:
The effect of atrial contraction on left ventricular performance
in valvular aortic stenosis.
Circulation 35, 852 (1967)

54. Laniado, S., E. Yellin, M. Kotler, L. Levy, J. Stadler,
R. Terdiman:
A study of the dynamic relations between the mitral valve
echogram and phasic mitral flow.
Circulation 51, 104 (1975)

55. Leinbach, R.C., D.A. Chamberlain, J.A. Kastor, J.W. Harthorne, Ch.A. Sanders:
A comparison of the hemodynamic effects of ventricular and sequential A-V pacing in patients with heart block.
Am.Heart J. 78, 502 (1969)
56. Little, R.C.:
Effect of atrial systole on ventricular pressure and closure of the A-V valves.
Am. J. Physiol. 166, 289 (1951)
57. Little, R.C.:
Volume pressure relationships of the pulmonary-left heart vascular segment.
Circulation Res. 8, 594 (1960)
58. Mahaffey, J.E., E.E. Aldinger, J.H. Sprouse, Th.D. Darby, W.B. Thrower:
The cardiovascular effects of halothane.
Anesthesiology 22, 982 (1961)
59. Mason, D.T.:
Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man.
Amer. J. Cardiol. 23, 516 (1969)
60. Mitchell, J.H., J.P. Gilmore, St.J. Sarnoff:
The transport function of the atrium. Factors influencing the relation between mean left atrial pressure and left ventricular end diastolic pressure.
Amer. J. Cardiol. 9, 237 (1962)
61. Mitchell, J.H., D.N. Gupta, R.M. Payne:
Influence of atrial systole on effective ventricular stroke volume.
Circulation Res. 17, 11 (1965)

62. Morgenstern, C., G. Arnold, U. Höljes, W. Lochner:
Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß
für die Kontraktilität unter verschiedenen hämodynamischen
Bedingungen.
Pflügers Arch. 315, 173 (1970)

63. Morrow, D.H., A.G. Morrow:
The effect of halothane on myocardial contractile force and
vascular resistance: direct observations made in patients
during cardiopulmonary bypass.
Anesthesiology 22, 537 (1961)

64. Nolan, St.P., S.H. Dixon, R.D. Fisher, A.G. Morrow:
The influence of atrial contraction and mitral valve mechanics
on ventricular filling.
Am.Heart J. 77, 784 (1969)

65. Palmero, H.A.:
Complete heart block and the role of atrial activity.
Am.Heart J. 70, 449 (1965)

66. Price, H.L.:
General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol.Rev. 40, 187 (1960)

67. Puech, P., M. Esclavissat, D. Sodi-Pallares, F. Cisneros:
Normal auricular activation in the dog's heart.
Am.Heart J. 47, 174 (1954)

68. Rost, W., W. Gattenhohner, K.W. Schneider, N. Stegmann:
Untersuchungen zum hämodynamischen Effekt der ventrikulären,
atrialen und bifokalen Stimulation.
Intensivmedizin 11, 72 (1973)

69. Ruskin, J., Ph.A. Mchale, A.Harley, J.C. Greenfield:
Pressure-flow studies in man: effect of atrial systole on
left ventricular function.
J. Clin Invest. 49, 472 (1970)

70. Samet, Ph., W. Bernstein, S. Levine:
Significance of the atrial contribution to ventricular filling.
Amer. J. Cardiol. 15, 195 (1965)
71. Samet, Ph., W.H. Bernstein, D.A. Nathan, A. López:
Atrial contribution to cardiac output in complete heart block.
Amer. J. Cardiol. 16, 1 (1965)
72. Sarnoff, S.J., J.P. Gilmore, J.H. Mitchell:
Influence of atrial contraction and relaxation on closure of
the mitral valve.
Circulation Res. 11, 27 (1962)
73. Schaper, W.K.A., P. Lewi, A.H.M. Jagneau:
The determinants of the rate of change of the left ventricular
pressure (dp/dt).
Arch. Kreislauff. 46, 27 (1965)
74. Scher, A.M., A.C. Young:
Servoanalysis of carotid sinus reflex effects on peripheral
resistance.
Circulation Res. 12, 152 (1963)
75. Schmidt, H.D., H. Hoppe:
Influence of the contractile state of the heart on the preload
dependence of the maximal rate of intraventricular pressure
rise dp/dt max.
Cardiology 63, 112 (1978)
76. Scully, H.E., A.G. Bello, E. Beierholm, J. Frederiksen,
M.L. Weisfeldt, W.M. Daggett:
The relationship between the atrial systole-ventricular systole
and left ventricular function.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65, 684 (1973)
77. Shah, P.M., D.H. Kramer, R. Gramiak:
Influence of the timing of atrial systole on mitral valve
closure and on the first heart sound in man.
Amer. J. Cardiol. 26, 231 (1970)

78. Shaver, J.A., F.W. Kroetz, J.J. Leonard, H.W. Paley:
The effect of steady-state increases in systemic arterial pressure on the duration of left ventricular ejection time.
J. Clin. Invest. 47, 217 (1968)
79. Shimosato, S., T.H. Li, B. Etsten:
Ventricular function during halothane anesthesia in closed chest dog.
Circulation Res. 12, 63 (1963)
80. Skinner, N.Sh., J.H. Mitchell, A.G. Wallace, St.J. Sarnoff:
Hemodynamic effects of altering the timing of atrial systole.
Am. J. Physiol. 205, 499 (1963)
81. Skinner, N.Sh., J.H. Mitchell, A.G. Wallace, St.J. Sarnoff:
Hemodynamic consequences of atrial fibrillation at constant ventricular rates.
Am. J. Med. 36, 342 (1964)
82. Smith, N.T., E.I. Eger, Ch.E. Whitcher, R.K. Stoelting, T.F. Whayne:
The circulatory effects of the addition of nitrous oxide to halothane anesthesia in man.
Anesthesiology 29, 212 (1968)
83. Snyder, J.H., F. Bender, A.H. Kitchin, R.S. Zitnik, D.E. Donald, E.H. Wood:
Atrial contribution to stroke volume in dogs with chronic heart block.
Circulation Res. 19, 33 (1966)
84. Starzl, T.E., R.A. Gaertner:
Chronic heart block in dogs. A method for producing experimental heart failure.
Circulation 12, 259 (1955)
85. Stemmer, E.A., P. McCart, W.E. Stanton, W. Thibault, J.E. Connolly:
Evaluation of functional, metabolic, and structural alterations in the myocardium during aortic-clamping.
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 66, 754 (1973)

86. Stone, H.L.:
Effect of heart rate on left atrial shortening in the dog:
J. Appl. Physiol. 38, 1110 (1975)
87. Stott, D.K., D.G.F. Marpole, J.D. Bristow, F.E. Kloster,
H.E. Griswold:
The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis.
Circulation 41, 1031 (1970)
88. Thompson, M.E., J.A. Shaver, D.F. Leon:
Effect of tachycardia on atrial transport in mitral stenosis.
Am.Heart J. 94, 297 (1977)
89. Tsakiris, A.G., G.v. Bernuth, G.C. Rastelli, M.J. Bourgeois,
J.L. Titus, E.H. Wood:
Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized
intact dogs.
J. Appl. Physiol. 30, 611 (1971)
90. Vincent, S., J.H. Thompson:
The pharmacodynamical action of chloralose.
J. Physiol. 65, 449 (1928)
91. Wallace, A.G., J.H. Mitchell, N.Sh. Skinner, St.S. Sarnoff:
Hemodynamic variables affecting the relation between mean
left atrial and left ventricular end-diastolic pressure.
Circulation Res. 13, 261 (1963)
92. Wallace, A.G., J.H. Mitchell, N.Sh. Skinner, St.J. Sarnoff:
Duration of the phases of left ventricular systole.
Circulation Res. 12, 611 (1963)
93. Weissler, A.M., W.S. Harris, C.D. Schoenfeld:
Systolic time intervals in heart failure in man.
Circulation 37, 149 (1968)
94. Wiggers, C.J.:
Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle.
II. The laws governing the relative duration of ventricular
systole and diastole.
Am. J. Physiol. 56, 439 (1921)

95. Wiggers, C.J., L.N. Katz:
The contour of the ventricular volume curves under different conditions.
Am. J. Physiol. 58, 439 (1921-22)

96. Williams, J.C.P., T.P.B. O'Donovan, L. Cronin, E.H. Wood:
Influence of sequence of atrial and ventricular systoles on closure of mitral valve.
J.Appl. Physiol. 22, 786 (1967)

97. Williams, J.C.P., R.A. Vandenberg, T.P.B. O'Donovan, R.E. Sturm, E.H. Wood:
Roentgen video densitometer study of mitral valve closure during atrial fibrillation.
J. Appl. Physiol. 24, 217 (1968)

98. Williams, J.C.P., Lambert, E.H., J.L. Titus:
Use of intracardiac A-V nodal potentials in producing complete heart block in dogs.
J. Appl. Physiol. 27, 740 (1969)

99. Wood, E.H.:
Physical responses requirements of pressure transducers for the reproduction of physiological phenomena.
Communication and Electronics, 1 (1956)

100. Yashar, J.J., D.L. Kitzes, M.Arif, R.A. Carleton, M. Goldberg, R.J. Burnard, A.K. Weyman, J. Yashar:
Ann. Thorac. Surg. 29, 91 (1980)

101. Zaky, A., E. Steinmetz, H. Feigenbaum:
Role of atrium in closure of mitral valve in man.
Am. J. Physiol. 217, 1652 (1969)

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr.G.-A. v.HARNACK und Herrn Prof. Dr.M. BOURGEOIS
für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und
Beratung bei der Erstellung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr.G. ARNOLD, der mir die Möglichkeit gab , an seinem
Institut die Experimente durchführen zu können, für seine ständige
Bereitschaft, die bei den Versuchen aufgetretenen Schwierigkeiten
lösen zu helfen,

Herrn Prof. Dr.W. BIRCKS für die großzügige Unterstützung des
chirurgischen Teils der Arbeit und Herrn Dr. STEIGER sowie
Herrn Dr. IRLICH für ihre Hilfe bei der operativen Vorbereitung
der Experimente,

Herrn Dr. KRAMER, Herrn Dr. THIESS und Herrn Apotheker STEVEN für
ihre Mitarbeit bei der Durchführung des Meßprogrammes sowie
Herrn Dr. TRAMPISCH für die Beratung bei der statistischen Aus-
wertung der gemessenen Daten,

Frau RUMMEL und Fräulein HOLTERMANN für ihre bereitwillige
technische Assistenz.

